

UNIVERSITA' DI PISA



DIPARTIMENTO DI FARMACIA

SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN FARMACIA
OSPEDALIERA

Tesi di Specializzazione

*“Monitoraggio delle terapie innovative
e gestione del paziente affetto da Epatite C
del Reparto di Malattie Infettive
dell’Azienda Toscana Area Vasta Sud Est di Arezzo”*

CANDIDATO
Dott.ssa Nelli Michela

RELATORI
Prof.ssa Breschi Maria Cristina
Dott. Petrucci Giandomenico
Dott. Tacconi Danilo

Anno Accademico 2014 - 2015

*A mia nonna
la persona più buona, onesta e corretta
che abbia mai conosciuto e
a cui voglio un mondo di bene.*

*A lei
che mi ha aiutato a superare 4 anni impegnativi,
che mi ha dato la forza di lottare e
che mi ha insegnato a guardare avanti
a credere in ciò che facevo e
a non arrendermi mai.
Grazie dal profondo del mio cuore.*

INDICE

INTRODUZIONE	Pag. 6
VIRUS DELL'EPATITE C	Pag. 9
– Classificazione e variabilità genetica	Pag. 9
– Struttura del virione e organizzazione genomica	Pag. 10
STRUTTURA E FUNZIONE DELLE PROTEINE VIRALI	Pag. 13
• Proteine strutturali	Pag. 13
– Proteina Core	Pag. 13
– Glicoproteine E1 e E2	Pag. 13
– Proteina P7	Pag. 13
• Proteine non strutturali	Pag. 13
– NS2	Pag. 13
– NS3	Pag. 14
– NS4A	Pag. 14
– NS4B	Pag. 14
– NS5A	Pag. 14
– NS5B	Pag. 14
CICLO DI REPLICAZIONE	Pag. 15
EPIDEMIOLOGIA E MODALITÀ DI TRASMISSIONE	Pag. 18
STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE E MECCANISMI PATOGENETICI	Pag. 20
VALUTAZIONE PRELIMINARE AL TRATTAMENTO	Pag. 22
LA TERAPIA ANTIVIRALE	Pag. 26

I NUOVI FARMACI AD AZIONE DIRETTA	Pag. 30
– <i>Antivirali diretti di prima generazione</i>	Pag. 30
– <i>Antivirali diretti di seconda generazione</i>	Pag. 30
– <i>Associazioni pre-costituite</i>	Pag. 30
 CARATTERISTICHE DEI FARMACI DAAS	Pag. 32
• Sovaldi® (Sofosbuvir)	Pag. 32
• Olysio® (Simeprevir)	Pag. 37
• Daklinza® (Daclastavir)	Pag. 40
• Harvoni® (Sofosbuvir + Ledipasvir)	Pag. 45
• Viekirax® (Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir) + Exviera® (Dasabuvir)	Pag. 48
 INTERAZIONI FARMACOLOGICHE	Pag. 52
 VANTAGGI DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA INNOVATIVA	Pag. 54
 NORMATIVA DI RIFERIMENTO NAZIONALE E REGIONALE (TOSCANA)	Pag. 55
• Legge di stabilità 2015	Pag. 55
• Delibera della Giunta Regionale n. 647 del 18-05-2015	Pag. 55
• Delibera del Direttore Generale n. 180 del 27 maggio 2015	Pag. 55
 CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE	Pag. 58
 PROGETTO TOSCANO: pianificazione di un programma per il controllo dell'epatite C cronica	Pag. 59
 LE TERAPIE FARMACOLOGICHE E LA GESTIONE DEL PAZIENTE: dati dell'Azienda USL Toscana Area Vasta Sud Est di Arezzo (ex AUSL 8)	Pag. 61
– Indicazioni e controindicazioni del trattamento antivirale	Pag. 61
– Modalità di arruolamento alla terapia	Pag. 62

– Pazienti trattati	Pag. 64
– Metodi per una buona valutazione farmacoeconomica	Pag. 68
– Schemi terapeutici approvati	Pag. 69
– Schemi terapeutici adottati dal reparto di malattie infettive di Arezzo	Pag. 73
ANALISI COSTO/FARMACO PER OGNI PAZIENTE TRATTATO CON DAAs	Pag. 76
• Sofosbuvir/Ledipasvir (Harvoni®) e Sofosbuvir (Sovaldi®)	Pag. 76
• Regime 3d (Viekirax® + Exviera®) e Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®)	Pag. 77
• Simeprevir (Olysio®)	Pag. 78
• Daclatasvir (Daklinza®)	Pag. 78
CONCLUSIONE PREZZI DAAs	Pag. 79
ANALISI FARMACO/BENEFICIO NEI PAZIENTI TRATTATI	Pag. 80
CONTROLLI	Pag. 80
PRESCRIZIONE E REGISTRI AIFA	Pag. 84
DISPENSAZIONE	Pag. 84
FARMACOVIGILANZA	Pag. 85
CONCLUSIONI	Pag. 89
BIBLIOGRAFIA	Pag. 91
SITIGRAFIA	Pag. 95

INTRODUZIONE

Le malattie epatiche rappresentano nel mondo un problema di rilevante interesse dal punto di vista epidemiologico, clinico e socio-sanitario. Circa il 70% dei casi appare dovuto ad infezioni virali e, secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, almeno 350 milioni di persone sono infette dal virus dell'epatite B (HBV) e 250 milioni dal virus dell'epatite C (HCV), con una mortalità complessiva di quasi 2 milioni di casi/anno. Sicuramente anche altri fattori eziologici possono essere presi in considerazione oltre ai virus epatici, e da questo punto di vista, l'abuso alcolico, l'emosiderosi, l'obesità e gli stati dismetabolici, assumono una parte importante nel determinare le epatopatie, soprattutto se sono presenti più fattori associati. In particolare, il danno epatico cronico di qualsiasi eziologia, quando prolungato nel tempo (decenni), porta inevitabilmente ad una malattia evolutiva fino alla cirrosi epatica in un terzo dei casi e può complicarsi con lo sviluppo di tumore primitivo del fegato (epatocarcinoma) o di insufficienza epatica, determinando così la morte di molte migliaia di individui ogni anno o la necessità di trapianto epatico nei casi che trovano indicazione. Se da un punto di vista epidemiologico l'incidenza delle epatiti virali (da HBV e HCV) appare in netto decremento grazie a provvedimenti di politica sanitaria che hanno mirato a contenere la diffusione delle nuove infezioni (attento e mirato uso dei prodotti del sangue, applicazione dell'autotrasfusione, diffusione di metodi diagnostici specifici, programmi di vaccinazione), chi oggi è affetto da epatite cronica virale vive una realtà insidiosa per gli aspetti evolutivi e severi che spesso caratterizzano l'epatopatia, pur in completa assenza di sintomi, ed è potenzialmente soggetto a rischio di cirrosi epatica e gravi complicanze, spesso temibili per la vita. Si stima che il 30% dei casi progredisca allo stadio di cirrosi epatica nei primi 20-30 anni di malattia attiva (1).

La storia dell'epatite C è giovane, non ha più di trent'anni. Il Virus fu identificato nel 1989 e riconosciuto come il principale agente eziologico dell'epatite non-A non-B post-trasfusionale (2).

Questa scoperta ha portato rapidamente alla messa a punto di saggi sierologici e molecolari per lo *screening* delle trasfusioni ematiche. Tuttavia, l'acquisizione di una conoscenza più approfondita del virus è stata rallentata dalla difficoltà incontrata, per lungo tempo, nel tentativo di mettere a punto modelli di studio *in*

vitro efficaci e riproducibili e dalla scarsa disponibilità di modelli *in vivo* (3). Inoltre, la mancanza di informazioni dettagliate sul ciclo di replicazione virale ha sensibilmente contribuito a impedire lo sviluppo di farmaci antivirali diretti (4). Per decenni, infatti, la terapia antivirale è stata basata sulla somministrazione di Interferone (IFN), inizialmente in monoterapia e successivamente in combinazione con Ribavirina (RBV). Il principale limite di questa cura era rappresentato dal fatto che una discreta percentuale di soggetti non rispondeva al trattamento o presentava una ripresa della malattia in seguito alla sospensione della terapia stessa (5).

I fattori del virus e/o dell'ospite coinvolti nel meccanismo di resistenza al trattamento interferonico non sono ancora stati completamente compresi, di conseguenza è diventata così evidente, l'importanza dell'identificazione di marcatori utili per predire le probabilità di risposta alla terapia e consentire una più accurata selezione dei pazienti con infezione da HCV che trarranno realmente un beneficio dalla terapia stessa; lo scopo ultimo è, infatti, quello di avvicinarsi alla cosiddetta "medicina personalizzata", un approccio che, attraverso test innovativi e una visione globale di ciascun individuo, crea percorsi terapeutici altamente personalizzati.

La messa a punto di modelli di replicazione *in vitro* avvenuta negli ultimi dieci anni ha quindi rappresentato una svolta fondamentale per la comprensione delle diverse tappe del ciclo di replicazione e ha rapidamente portato al disegno e all'introduzione nella pratica clinica di agenti antivirali diretti (DAAs) tra cui inibitori della proteasi NS3/4A, della RNA-polimerasi RNA-dipendente NS5B e della fosfoproteina NS5A (4).

Nel 2011 sono stati approvati, per il trattamento dell'HCV di genotipo 1, in combinazione con Peg-interferone (PEG-IFN) e RBV, Telaprevir (TVR) e Boceprevir (BOC), inibitori della proteasi NS3/4A di prima generazione, i quali hanno aumentato i tassi di guarigione del 30%, sia nei pazienti naïve al trattamento, sia in quelli già trattati, rispetto alla duplice terapia (6-7). A causa, però, della bassa barriera alla resistenza, il limitato spettro d'attività e i pesanti effetti collaterali di questi primi DAAs, sono stati sviluppati gli inibitori di seconda generazione (NS5A e NS5B), i quali hanno dato una svolta ulteriore al trattamento, grazie alla loro assunzione completamente orale, alla breve durata terapeutica e al loro regime Interferon-free.

L'alto costo di questi nuovi farmaci ha aperto le porte ai casi più gravi, gravando enormemente sul bilancio del SSN. In questo lavoro saranno monitorati costi e benefici dei nuovi trattamenti per l'epatite C del reparto di Malattie Infettive dell'Ospedale S. Donato di Arezzo al fine di fornire un resoconto completo e dettagliato sulla spesa sostenuta nel periodo gennaio 2015 - giugno 2016.

VIRUS DELL'EPATITE C

CLASSIFICAZIONE E VARIABILITÀ GENETICA

Il virus dell'epatite C appartiene alla famiglia *Flaviviridae*, i cui membri sono classificati in tre generi:

1. Flavivirus, a cui appartengono virus trasmessi da artropodi come il virus della Febbre gialla, il virus Dengue e il virus del Nilo Occidentale. Le infezioni da Flavivirus possono causare una sintomatologia che può andare da manifestazioni febbrili di scarso rilievo clinico a febbre emorragica o encefaliti con elevati tassi di mortalità.
2. Pestivirus, virus che non infettano l'uomo come ad esempio il virus della diarrea bovina, il virus del colera suino e il virus della malattia di Border delle pecore.
3. Hepacivirus.

Sulla base di analisi di sequenza, HCV è classificato nel genere Hepacivirus (4). Il virus ha un'elevata eterogeneità genomica; sono infatti stati caratterizzati sei diversi genotipi (da 1 a 6) all'interno dei quali si trovano diversi sottotipi.

HCV è caratterizzato da un grado di variabilità estremamente elevato; ciò è in parte dovuto al fatto che l'infezione da HCV è un processo altamente dinamico: il virus possiede un'emivita di poche ore e si stima che in un soggetto con infezione cronica si possano formare fino a 10^{12} nuovi virioni ogni giorno. A questo si aggiunge il fatto che l'RNA polimerasi RNA-dipendente virale non possiede un meccanismo di correzione delle bozze, cioè di attività esonucleasica 3'-5', e non è quindi in grado di riparare gli errori di incorporazione nucleotidica durante la replicazione virale (8).

La variabilità all'interno del genoma di HCV non è uniformemente distribuita, ma segue una predisposizione determinata dalla maggior pressione immunologica da parte dell'organismo ospite ed è strettamente associata alla funzione specifica della proteina che viene codificata. Se le mutazioni avvengono in regioni le cui funzioni sono determinanti per la replicazione del virus, si produrranno delle particelle virali difettive incapaci di dare infezioni produttive e, pertanto, destinate ad essere eliminate. Per tale motivo le sequenze più conservate nei vari isolati di HCV sono quelle delle regioni 5'UTR (*untranslated region*) e 3'UTR non codificanti, della proteina core e di alcuni segmenti delle regioni NS3 (elicasi) e NS5B (polimerasi),

essenziali per il ciclo replicativo del virus. Le regioni più variabili sono quelle coinvolte nella sintesi delle proteine dell'involucro esterno, in particolare la regione aminotermale della proteina E2, definita "Hypervariable Region 1" o HVR1 (9). Conseguenza diretta di tali fenomeni è il fatto che HCV circola nel singolo individuo non come singola specie, ma sotto forma di "quasispecie", ovvero come popolazione eterogenea di virioni. L'eterogeneità genetica di HCV conferisce al virus un vantaggio adattativo poiché la presenza simultanea di varianti genomiche multiple permette una rapida selezione di mutanti che si adattano meglio a cambiamenti ambientali (es. resistenza a farmaci o alla risposta immunitaria); proprio per questo l'eterogeneità genetica del virus è alla base della cronicizzazione dell'infezione, ed è probabilmente coinvolta nei fenomeni di evasione della risposta immunitaria, nella limitata efficacia della terapia ed nel mancato ottenimento di un vaccino efficace.

Sulla base dell'analisi di sequenza e dell'elevata eterogeneità genomica, gli isolati di HCV possono essere classificati in 6 genotipi, indicati con i numeri arabi, i quali differiscono tra loro del 30-35%, e nel loro interno si trovano numerosi sottotipi, indicati con le lettere dell'alfabeto, che differiscono del 20-25%. I genotipi 1, 2 e, in misura minore 3, sono quelli maggiormente diffusi in Europa e negli Stati Uniti. In Italia l'infezione da parte dei genotipi 1, 2 e 3 copre oltre il 90% dei casi di infezione da HCV, mentre più frequente sta diventando il riscontro dell'infezione da genotipo 4, diffusa in particolari etnie emigranti. La determinazione del genotipo virale può avere una notevole rilevanza pratica, in quanto i vari genotipi presentano una diversa sensibilità alla terapia antiretrovirale e la loro caratterizzazione costituisce un elemento importante nella decisione terapeutica e nelle scelte di gestione clinica.

STRUTTURA DEL VIRIONE E ORGANIZZAZIONE GENOMICA

Il virione presenta una morfologia sferoidale con diametro che varia da 50 a 80 nm. È composto da un nucleocapside a simmetria icosaedrica, costituito dalla proteina core e dal genoma virale, e da un involucro pericapsidico (envelope), ovvero un doppio strato fosfolipidico di origine cellulare in cui sono inserite le glicoproteine virali E1 ed E2 (Fig.1).

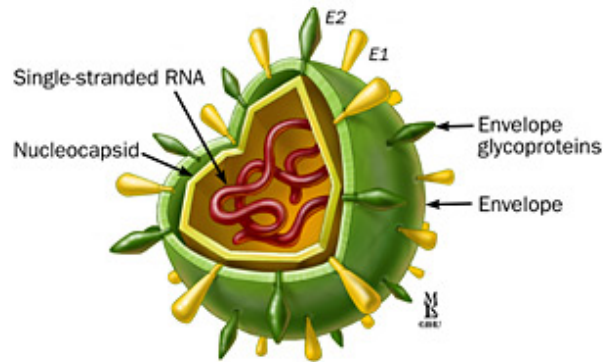


Fig.1 – Struttura del virione. (Sit. 1)

Il genoma di HCV è costituito da un singolo filamento di RNA a polarità positiva di 9.6 kb contenente un unico ORF (*open reading frame*) che codifica per una poliproteina di 3010-3033 aminoacidi, fiancheggiato da due regioni non codificanti (UTR 5' e 3'). La poliproteina viene processata da reazioni catalitiche nel citoplasma delle cellule infettate dando origine ad almeno 10 proteine strutturali e non strutturali (Fig. 2).

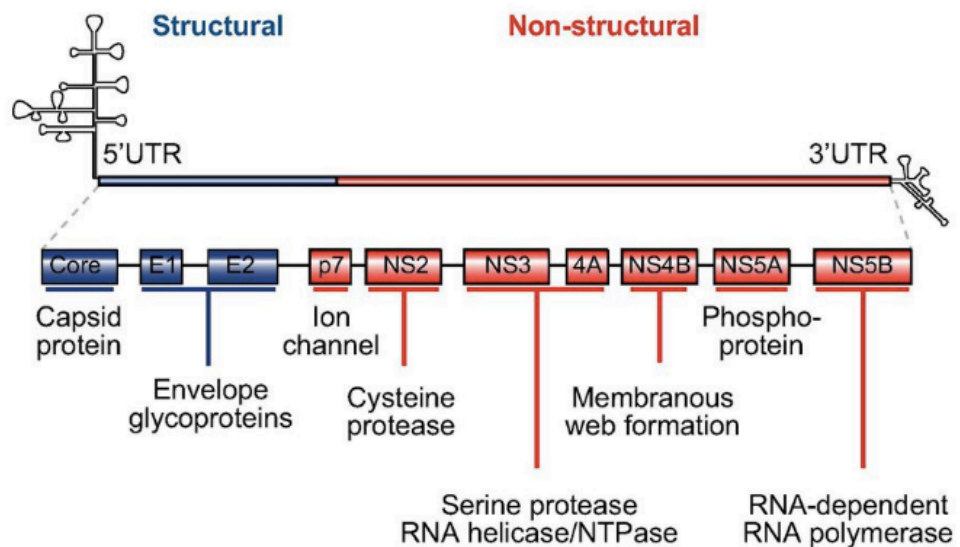


Fig. 2 – Struttura ed organizzazione del genoma del virus dell'epatite C.

L'estremità 5' non codificante, nota come 5'UTR, è costituita da una sequenza di circa 340 nucleotidi, altamente conservata nei diversi isolati clinici, organizzata in sei domini (I-VI) con struttura secondaria a stem-loop. Pur non essendo una regione codificante, il 5'UTR svolge un ruolo chiave nella regolazione del ciclo di replicazione virale poiché include una sequenza IRES (*Internal Ribosome Entry Site*) fondamentale per consentire la traduzione CAP-indipendente dell'RNA virale; la sequenza IRES è costituita dai domini II, III e IV del 5'UTR e i primi 24-40 nucleotidi della regione che codifica per la proteina core; la formazione di un

complesso binario fra l'IRES e la subunità 40S del ribosoma, infatti, induce un cambiamento conformazionale della subunità 40S stessa necessario per l'assemblaggio del ribosoma 80S e il successivo inizio della traduzione (10). L'elemento IRES nella regione 5'UTR media la traduzione dell'RNA e quindi la formazione di un'unica grande poliproteina di 3011 aminoacidi che verrà processata da proteasi cellulari e virali determinando la produzione di 10 proteine sia strutturali che non-strutturali.

L'estremità 3' non codificante, nota come 3'UTR, è costituita da una corta sequenza di lunghezza variabile, una sequenza poly (U/UC) della lunghezza media di 80 nucleotidi e una regione altamente conservata di 98 nucleotidi, nota come *X-tail*, essenziale per la replicazione del genoma virale sia *in vitro* che *in vivo*.

L'ORF codifica per una poliproteina precursore di circa 3000 aminoacidi da cui originano, per scissione proteolitica, le proteine virali strutturali e non strutturali mature. La poliproteina può infatti, essere divisa in due regioni: la prima lunga circa un terzo del genoma, è posta vicino all'N-terminale e codifica le proteine strutturali come la proteina core, le glicoproteine di superficie E1 ed E2 e il polipeptide p7, mentre i restanti due terzi dell'RNA più vicini al C-terminale codificano per le proteine non strutturali come NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ed NS5B (Fig. 3).

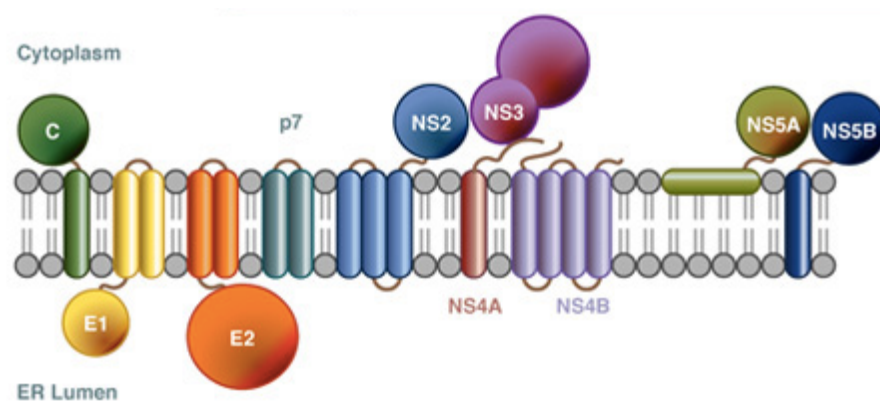


Fig. 3 – Proteine strutturali e non strutturali.

Il processamento delle proteine strutturali E1 ed E2 e della proteina non strutturale p7, i cui geni sono localizzati all'estremità 5' dell'ORF, è catalizzato da enzimi cellulari, le peptidasi del segnale associate alle membrane del reticolo endoplasmatico (RE); tutte le altre proteine non strutturali, necessarie per la replicazione virale, sono invece processate esclusivamente dagli enzimi virali NS2/3 ed NS3/4A.

STRUTTURA E FUNZIONE DELLE PROTEINE VIRALI

Proteine strutturali:

- **PROTEINA CORE:** è la prima proteina strutturale, codificata dall'ORF di HCV, e costituisce il nucleocapside. La presenza di una sequenza segnale localizzata tra i geni core ed E1 induce il trasporto della catena polipeptidica nascente verso il RE; un primo taglio proteolitico porta alla formazione di una proteina immatura di 191 amminoacidi e un taglio successivo al C-terminale porta alla formazione della proteina core matura: una proteina con struttura ad α -elica, costituita da 173-179 amminoacidi e dal peso di 21 kDa. Il dominio D1 situato all'estremità N-terminale della proteina core è in grado di legarsi all'RNA genomico grazie alla basicità conferitale dai residui di arginina e lisina che sono anche coinvolti nella oligomerizzazione necessaria per costituire il nucleocapside (8).
- **GLICOPROTEINE E1 E E2:** sono proteine altamente glicosilate espresse sull'involucro pericapsidico, dove si associano le particelle virali mediante interazioni non covalenti per costituire un complesso eterodimerico necessario per consentire l'entrata del virus (8).
- **PROTEINA p7:** è un piccolo peptide di 63 amminoacidi costituito da due domini transmembrana legati da un corto loop citoplasmatico; numerose evidenze sperimentali suggeriscono che la proteina p7 possa appartenere alla famiglia delle viriporine, proteine integrali di membrana in grado di formare canali ionici, e che possa avere un ruolo nelle fasi di maturazione e rilascio del virione (11).

Proteine non strutturali:

- **NS2:** la proteina NS2 è una proteina di membrana di 21-23 kDa. L'estremità C-terminale della proteina NS2 contiene un dominio proteasico che, insieme all'estremità N-terminale della proteina NS3, costituisce la proteasi NS2/3 responsabile del taglio proteolitico a livello della giunzione NS2/NS3. Per tale motivo l'enzima NS2/3 è anche noto come autoproteasi (12).

- **NS3:** la proteina NS3 è una proteina di 69 kDa che possiede più domini funzionali; è dotata di un dominio responsabile dell'attività proteasica localizzato all'N-terminale e di un dominio responsabile di attività RNA-elicasica e NTPasica localizzato all'estremità C-terminale. In particolare, l'interazione non covalente tra NS3 e il cofattore NS4A porta alla formazione della serinoproteasi NS3/4A, responsabile del processamento del precursore poliproteico. Il dominio elicastico di NS3 può agire sia su RNA doppio filamento che su RNA a singolo filamento ricco di strutture secondarie; tale attività richiede l'idrolisi di ATP. Si ritiene che, oltre a risolvere strutture secondarie nel genoma che potrebbero formarsi durante la replicazione, l'elicasi potrebbe essere coinvolta anche nella fase di assemblaggio dei nuovi virioni (13).
- **NS4A:** è una piccola proteina che pesa circa 6 kDa e funziona da cofattore di NS3, potenziandone quindi l'attività protesica. La regione centrale della proteina NS4A è coinvolta nel processamento della poliproteina virale (12).
- **NS4B:** la proteina NS4B è una proteina di 27 kDa non ancora completamente caratterizzata; si ritiene che induca la formazione del cosiddetto *membranous web*, un compartimento di membrana specializzato che funge da *scaffold* per il complesso di replicazione di HCV (8).
- **NS5A:** la proteina NS5A è una fosfoproteina che può essere presente in uno stato fosforilato (56 kDa) o iperfosforilato (58 kDa); numerose evidenze sperimentali indicano che NS5A potrebbe essere coinvolta in interazioni proteina-proteina essenziali per la formazione del complesso di replicazione (11).
- **NS5B:** l'ultima proteina che viene scissa dal precursore poliproteico è la proteina NS5B, una proteina di 68 kDa che rappresenta l'RNA polimerasi-RNA dipendente del virus. La polimerasi virale NS5B è priva di capacità di correzione bozze e ciò, insieme all'elevata attività di replicazione, è alla base della notevole variabilità genetica di HCV (8).

CICLO DI REPLICAZIONE

Il ciclo replicativo di pazienti affetti da epatite C è un processo costituito da varie fasi. I virioni circolano nel sangue o associati a LDL/VLDL (*low density lipoproteins/very low density lipoproteins*), o legati a immunoglobuline, o liberi (8). Le principali cellule bersaglio del virus sono rappresentate dagli epatociti seppure sia possibile anche l'infezione di altri tipi cellulari quali ad esempio cellule mononucleate di sangue periferico (PBMC).

Il ciclo replicativo di HCV può essere riassunto nei seguenti punti:

1. Entrata nella cellula ospite e liberazione dell'RNA virale genomico nel citoplasma;
2. Traduzione dell'RNA, processamento della poliproteina virale e formazione di un complesso replicasico associato alle membrane intracellulari;
3. Utilizzo dell'RNA positivo per la sintesi di un intermedio a RNA negativo e per la produzione di nuove molecole di RNA positive con diversa destinazione;
4. Rilascio in circolo di progenie virale dalle cellule infettate.

Il primo evento necessario perché si realizzi l'infezione è il contatto tra virus e cellula; successivamente, un legame specifico tra le glicoproteine di superficie e i recettori cellulari consente l'ingresso del virus mediante endocitosi mediata da recettore.

Secondo il modello attualmente più accreditato l'ingresso di HCV nell'epatocita richiederebbe una prima debole interazione con glicosamminoglicani (GAG) e/o LDLR (*low density lipoproteins receptor*) e, in una fase successiva, il legame specifico con un recettore ad alta affinità come CD81 ed SR-B1. Il complesso virus-recettore traslocherebbe quindi alle giunzioni strette, dove corecettori identificati nelle proteine delle *tight junction*, Claudina ed Occludina1, indurrebbero l'endocitosi mediata da recettore (Fig. 4).

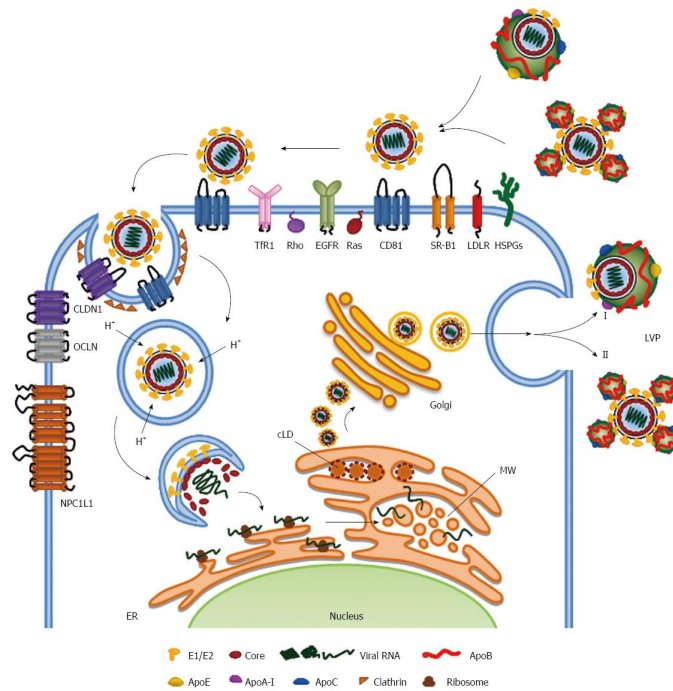


Fig. 4 – Ingresso di HCV nell'epatocita. Schema del ciclo vitale di HCV nella cellula ospite: a) legame e ingresso; b) scapsidazione; c) traduzione e processamento della poliproteina in corrispondenza del reticolo endoplasmatico; d) replicazione dell'RNA; e) assemblaggio; f) maturazione e rilascio (Sit. 2) (8).

Il recettore meglio caratterizzato è probabilmente la molecola CD81, una proteina transmembrana della famiglia delle tetraspanine, espressa in molti tipi cellulari, inclusi gli epatociti. È stato proposto che la molecola CD81 possa essere un recettore per l'entrata di HCV nelle cellule a causa della sua capacità di interazione con la glicoproteina dell'envelope E2 (14) ed ulteriori prove sono state fornite dal fatto che la diminuita espressione di CD81 ad opera di saggi di *RNA interference* riduce la permissività delle cellule all'infezione e dal fatto che l'espressione di CD81 su cellule epatiche umane non permissive consente l'entrata di HCV (15). Tuttavia, il legame di anticorpi anti-CD81 non inibisce del tutto l'infezione e per questa ragione è stato proposto che l'interazione E2-CD81 sia necessaria, ma non sufficiente per consentire l'ingresso del virus e che sia quindi richiesta la partecipazione di altre molecole (16).

I recettori *scavenger* sono proteine di membrana che legano lipoproteine modificate chimicamente, acetilate ed LDL ossidate. Il recettore SR-B1 è altamente espresso negli epatociti ed è coinvolto nel trasporto bidirezionale del colesterolo, legando sia lipoproteine ad alta densità (HDL) che lipoproteine a bassa densità (LDL). È stato dimostrato che la proteina E2 di HCV è in grado di legarsi a cellule di linee derivanti da epatoma in maniera indipendente dal recettore CD81, e SR-B1 è stato identificato come il mediatore di questo legame (17).

Il recettore per le LDL è il recettore adibito al trasporto delle lipoproteine all'interno delle cellule, in particolare lipoproteine LDL ricche in colesterolo, tramite un processo di endocitosi mediata da recettore di vescicole rivestite di clatrina. È stato suggerito che HCV possa usare questo recettore per infettare la cellula e si è scoperto che LDL libere nel siero possono influenzare il tasso di infezione degli epatociti competendo con il virus per il recettore (18).

Dopo il legame ai recettori, HCV entra nella cellula mediante un processo di endocitosi mediata da recettore e transita in un comparto endosomico a basso pH (19). L'abbassamento di pH all'interno delle vescicole promuove un cambiamento conformazionale delle glicoproteine E1 e E2, con conseguente esposizione di una regione idrofobica di E2 che rappresenta il peptide di fusione; questo peptide, entrando nella membrana della vescicola endocitica, promuove la fusione delle membrane cellulare e virale e l'uscita del nucleocapside nel citoplasma.

In seguito alla scapsidazione, che è ancora una delle fasi meno comprese del ciclo replicativo di HCV, ha inizio la traduzione del genoma virale. L'RNA(+) genomico (HCV RNA) si comporta come un mRNA policistronico e viene direttamente tradotto in una poliproteina che viene processata da proteasi cellulari e virali, con conseguente produzione di proteine strutturali e non strutturali.

Le fasi successive della replicazione avvengono in prossimità di particolari alterazioni di membrana, originate probabilmente dal reticolo endoplasmatico, note come *membranous web*, la cui formazione sembra essere indotta dalla proteina virale NS4B.

L'enzima chiave della replicazione è l'RNA-polimerasi-RNA dipendente virus-specifica, che avvia la sintesi di un filamento di RNA antigenomico (*minus strand*), utilizzando come stampo il genoma virale, e in un secondo tempo sintetizza sull'intermedio replicativo un filamento di RNA genomico (*plus strand*). La successiva produzione delle nuove particelle virali viene attivata dall'interazione dei monomeri di proteina core con i genomi neosintetizzati e porta alla formazione dei nucleocapsidi; ciò avviene in regioni del reticolo endoplasmatico in cui è presente un'elevata concentrazione di goccioline lipidiche. Le particelle virali di nuova sintesi acquisiscono l'involucro esterno dal reticolo endoplasmatico della cellula ospite, dove vengono inserite le glicoproteine E1 ed E2; il passaggio nell'apparato di Golgi consente la maturazione finale della particella virale con la glicosilazione di E1 e E2. Il virione esce poi dalla cellula per esocitosi (Fig. 4).

EPIDEMIOLOGIA E MODALITÀ DI TRASMISSIONE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stimato che circa 170 milioni di persone siano infette da HCV, ovvero circa il 3% della popolazione mondiale. La prevalenza e l'incidenza da HCV differiscono, comunque, significativamente nelle diverse aree geografiche; la differente circolazione del virus è sicuramente associata alle condizioni igienico-sanitarie e socio-demografiche, che possono modificare l'efficienza delle vie di trasmissione.

I paesi con prevalenza maggiore si trovano in Africa e Asia (20). Un caso emblematico è quello dell'Egitto, che ha il più alto valore di prevalenza nel mondo (superiore al 20%); ciò è dovuto all'enorme diffusione nella popolazione della Schistosomiasi, una malattia parassitaria la cui cura nel passato era associata alla somministrazione parenterale di antimonio con siringhe di vetro non adeguatamente sterilizzate.

In Italia le stime più accreditate riportano una prevalenza di circa il 3%, con una frequenza di HCV che però risulta variabile a seconda dell'area geografica considerata. Frequenze maggiori si osservano nel Centro (8%) e al Sud (12-16%) rispetto al Nord (2-3%). Più del 50% dei soggetti anti HCV positivi sono viremici, ossia HCV-RNA positivi, e pertanto portatori cronici di infezione. La prevalenza di infezione in Italia correla fortemente con l'età, secondo un "effetto coorte": raggiunge cioè punte particolarmente elevate (oltre il 30% in soggetti di età superiore ai 60 anni) nella popolazione anziana di alcune regioni del Meridione. Nei bambini e negli adolescenti la prevalenza di anti-HCV positivi è al contrario molto bassa (0.4%). Da un punto di vista clinico, l'HCV rappresenta a livello nazionale la causa più importante di epatopatia, in quanto è riscontrabile nel 62% delle epatiti croniche e nel 73% degli epatocarcinomi. In particolare, sulla base delle evidenze epidemiologiche raccolte, è stato stimato che, a seguito di una ipotetica eradicazione dell'infezione nel nostro paese, l'incidenza dell'epatocarcinoma potrebbe ridursi del 44%. Occorre comunque sottolineare che in moltissimi casi l'infezione non è accompagnata da chiarissimi segni clinici e/o biochimici di malattia. Una quota consistente di pazienti presenta, infatti livelli di aminotrasferasi (ALT) persistentemente nella norma.

Anche i genotipi virali sono diversamente distribuiti nelle varie aree geografiche; il genotipo 1a è il più diffuso nel Nord America, il genotipo 1b è il più diffuso in

Europa, il tipo 2 in estremo Oriente (Giappone, Taiwan), il tipo 3 in Asia centrale (soprattutto in India), il 4 in Medio Oriente e in Africa centrale e settentrionale, il 5 in Africa Meridionale ed il 6 in Asia sudorientale (in particolare è prevalente nei donatori di sangue di Hong Kong) (20) (Fig. 5).

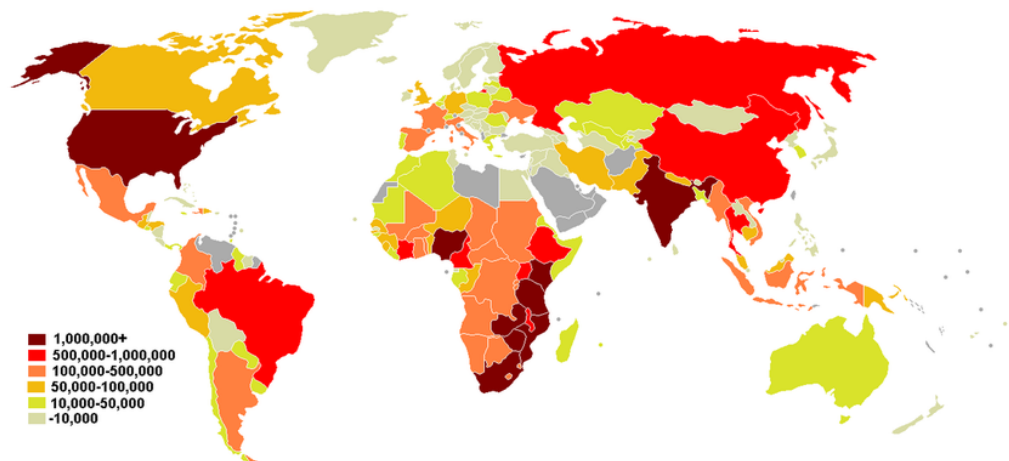


Fig. 5 – Prevalenza dell'infezione da HCV (Sit. 3).

Il virus dell'epatite C viene trasmesso prevalentemente tramite esposizione a sangue infetto. In passato la principale modalità di trasmissione era rappresentata dalle trasfusioni di sangue e dagli emoderivati provenienti da donatori infetti; oggi grazie allo screening sierologico e molecolare dei marcatori di HCV nei donatori, tale rischio si è notevolmente ridotto nei Paesi industrializzati, mentre rimane ancora un problema in Africa e in Asia.

Altra modalità di trasmissione è rappresentata dall'assunzione di droghe per via parenterale con scambio di siringhe infette.

La trasmissione sessuale è rara e non quantificabile sul piano epidemiologico. In generale l'associazione tra comportamenti sessuali a rischio e HCV è molto più debole di quella con virus dell'immunodeficienza acquisita o virus dell'epatite B.

Un peso considerevole nella trasmissione di HCV è comunque rappresentato dalla via parenterale inapparente come le procedure mediche e chirurgiche invasive (trapianto da donatori infetti, interventi odontoiatrici, apparecchiature sanitarie contaminate, procedure diagnostiche invasive), agopuntura, punture accidentali con aghi e strumenti taglienti contaminati, trattamenti estetici (soprattutto piercing e tatuaggi tra i giovani). Inoltre, l'alta incidenza di infezioni croniche asintomatiche promuove la diffusione del virus nella popolazione (13).

STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE E MECCANISMI PATOGENETICI

L'infezione primaria da HCV è del tutto asintomatica nel 60-70% dei casi, mentre nel 20-30% dei pazienti, in cui risulta clinicamente evidente, causa un quadro di epatite acuta sovrapponibile a quello ascrivibile agli altri virus epatotropi e cronicizza nel 50-85%, in rapporto a variabili come il tipo di inoculo, l'età e lo stato immunitario dell'ospite. Nel 30-40% dei casi l'evoluzione cronica è caratterizzata da persistenza del virus con aminotrasferasi normali, mentre nel 50-70% dei casi si osservano aminotrasferasi elevate o fluttuanti.

In una quota variabile di soggetti portatori del virus, soprattutto in presenza di spiccata necroinfiammazione e/o di cofattori di danno epatico, la malattia potrà evolvere dalla condizione di epatite cronica verso la cirrosi epatica e l'epatocarcinoma (21) (Fig. 6).

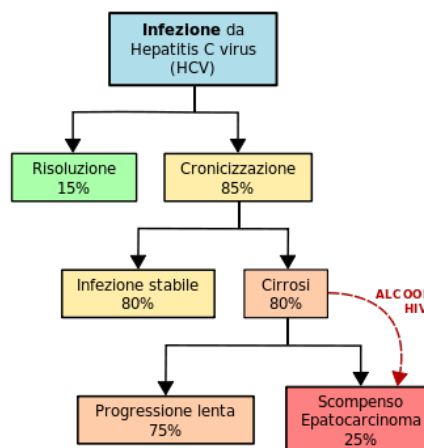


Fig. 6 – Storia naturale dell'infezione (Sit. 3)

In seguito all'esposizione accidentale al virus, si verifica un periodo di incubazione la cui durata varia da 2 a 26 settimane.

I livelli di alaninoaminotrasferasi sierici (ALT), marker di necrosi epatocitaria, raggiungono valori 10 volte superiori alla norma, mediamente dopo 2-8 settimane e sono un indicatore attendibile della necroinfiammazione, ma non della fibrosi; quest'ultima viene attualmente considerata come l'aspetto più rilevante del danno epatico, in quanto guida la decisione terapeutica nei pazienti con epatite cronica.

L'HCV RNA è invece evidenziabile precocemente nel siero del paziente, da 1 a 2 settimane dopo il contatto con il virus.

L'epatite acuta è itterica solo in una piccola parte dei casi (20%) e non itterica, con pochi o nessun sintomo nella maggior parte delle infezioni (80%). I sintomi sono generalmente aspecifici: malessere, nausea, dolore al fegato e urine scure. L'infezione si risolve spontaneamente nel 10-20% dei casi e più frequentemente in individui giovani e di sesso femminile (22).

Nell'epatite acuta seguita da guarigione si osserverà la normalizzazione delle ALT e la scomparsa dell'HCV RNA entro 2-3 mesi dall'inizio della sintomatologia. Tuttavia, come detto precedentemente, HCV ha un'elevata capacità di indurre infezioni persistenti; dopo l'infezione acuta circa l'80-85% dei soggetti va incontro ad epatite cronica mentre solo il 15% dei soggetti guarisce. Diversi sono i fattori che possono modificare il decorso, la gravità e la progressione della malattia. Tra questi, i più noti sono l'età al momento dell'infezione, la via di infezione e la carica virale infettante, le coinfezioni con altri virus epatici o con HIV, le alterazioni dello stato immunitario, l'etnia, la coesistenza di altre cause epatolesive come il consumo di alcool o di altre patologie quali accumulo di ferro, obesità, diabete di tipo 2, resistenza all'insulina.

L'epatite cronica nel 20% dei casi progredisce fino ad arrivare alla cirrosi epatica, caratterizzata da una continua deposizione di tessuto connettivo, che altera la normale architettura dell'organo determinandone una progressiva perdita di funzionalità che può portare a morte il paziente, e nell'1 - 4% dei casi si assiste allo sviluppo di epatocarcinoma (23).

La cirrosi epatica può condurre a ipertensione portale, ascite (accumulo di liquido nell'addome), sindrome emorragica, varici (vene dilatate, soprattutto nello stomaco ed esofago), ittero, e una sindrome da deficit cognitivo conosciuta come encefalopatia epatica (24). Coloro che sviluppano cirrosi hanno un rischio 20 volte maggiore di carcinoma epatocellulare, e se questi sono anche forti consumatori di alcool, il rischio diventa 100 volte maggiore. Ad oggi, l'infezione persistente da HCV è la causa principale di malattia epatica e di trapianto di fegato nel mondo.

Il virus dell'epatite C, inoltre, può causare:

- ✓ crioglobulinemia mista (astenia, artromialgie, artrite, porpora cutanea, vasculite, neuropatia periferica, glomerulonefrite);
- ✓ patologie tiroidee (ipo- iper- tiroidismo);
- ✓ sindrome di Sjogren;
- ✓ glomerulonefriti; porfiria cutanea tarda;

✓ linfomi non Hodgkin.

La risposta immunitaria sostenuta dai linfociti B e T, citotossici ed helper, ha un ruolo fondamentale nel controllo dell'infezione ed è coinvolta sia nella patogenesi del danno epatico sia nella clearance del virus. La risposta umorale, mediata da linfociti B, è principalmente coinvolta nella neutralizzazione ed eliminazione del virus extracellulare circolante, ed è quindi fondamentale per prevenire la diffusione del virus da una cellula infettata ad un'altra. Al contrario, le risposte cellulo-mediate sono necessarie per l'eliminazione degli epatociti infetti e, quindi, del virus intracellulare. I linfociti citotossici CD8⁺ sono in grado di eliminare le cellule bersaglio, a causa della loro attività litica, mediata dalla produzione di perforine, e apoptotica, associata a meccanismi caspasi-dipendenti e caspasi-indipendenti. I linfociti helper CD4⁺ attivano sia i linfociti T CD8⁺ sia i linfociti B, potenziando la risposta immunitaria.

VALUTAZIONE PRELIMINARE AL TRATTAMENTO

La valutazione di routine dei pazienti con infezione da HCV dovrebbe includere i fattori di rischio per l'acquisizione virale (ad esempio, l'iniezione di droghe, la somministrazione di sangue o tessuti potenzialmente contaminati e la provenienza da una regione ad alta prevalenza), i segni e sintomi di malattia epatica avanzata (ad esempio, ittero, ascite, encefalopatia, emorragie da ipertensione portale) o le manifestazioni extraepatiche, la presenza di cofattori che possono accelerare la progressione della malattia (ad esempio, l'uso di alcol, l'obesità, le coinfezioni) e le potenziali controindicazioni per IFN-terapia, che favorirebbe l'uso di un regime senza IFN (25).

Sono comunque indispensabili le prove di laboratorio compresi i test virologici per confermare e caratterizzare l'infezione da HCV, lo studio biochimico/istologico del fegato, l'ecografia addominale, una valutazione del grado di fibrosi e i test per escludere le coinfezioni, alcune vaccinazioni appropriate e l'identificazione delle controindicazioni al trattamento.

Esami di Laboratorio.		
Elevazione delle transaminasi	segno di sofferenza o necrosi delle cellule epatiche	Sempre assai incrementate nelle forme acute. Per ampi periodi possono essere normali nelle epatiti croniche.
Elevazione variabile della fosfatasi alcalina e gamma GT	segno di sofferenza delle vie biliari e rallentamento del flusso biliare intraepatico	
Tempo di protrombina, albumina, colinesterasi normali o lievemente ridotti.	indici di funzione epatica	Diminuite in corso di cirrosi.

Tabella 1 – Esami di laboratorio

Esami strumentali.			
Ecografia epatica, eventuale TAC o Risonanza Magnetica	nelle forme cirrotiche o di sospetto tumore.		
Biopsia Epatica.	viene valutata:	La gradazione (grading), cioè il grado di infiammazione e necrosi a livello delle cellule epatiche con un punteggio (score) che può variare a seconda delle classificazioni. La più seguita è quella di Ishak (31), il cui score varia da 0 a 18:	Grado 1 - 4 = epatite cronica minima
			Grado 5 - 9 = epatite cronica lieve
			Grado 10 - 15 = epatite cronica moderata
			Grado 16 - 18 = epatite cronica severa.
		La Stadiazione (staging), cioè lo stadio di malattia che si ottiene quantizzando l'estensione della Fibrosi. Secondo la classificazione di Ishak lo score varia da 0 a 6, per cui la fibrosi può essere:	Stadio 0=assenza di fibrosi
			Stadio 1=fibrosi minima
			Stadio 2=fibrosi lieve
			Stadio 3=fibrosi moderata
			Stadio 4=fibrosi severa
Stadio 5= pre-cirrosi			
Stadio 6=cirrosi.			
Fibroscan (Fig. 7)	uno strumento che con un metodo semplice, non invasivo, ripetibile frequentemente, che valuta la fibrosi epatica.		
Esistono altre classificazioni come il Sistema METAVIR, oggi molto usato (26), con il Grading variabile da 0 a 6 e lo Staging da 0 a 4 (quindi con 3 si ha una fibrosi molto avanzata e con 4 la cirrosi).			

Tabella 2 – Esami strumentali per la determinazione dell'HCV


	<p>Il principio su cui si basa è relativamente semplice: più il fegato è fibrotico, più è "duro". Per misurare la "durezza" dell'organo il Fibroscan si avvale di una tecnologia innovativa e brevettata, l'Elastometria pulsionale, che consiste nel produrre una piccola vibrazione su una superficie cutanea, in corrispondenza del lobo epatico destro che si propaga per una certa profondità nel fegato. Con l'ausilio di una fonte di emissione di ultrasuoni, integrata nella sonda dello strumento, si è in grado di stabilire la velocità di propagazione dell'onda: maggiore è la velocità di tale propagazione, maggiore è la durezza del fegato e quindi lo stadio di fibrosi, qualora sia presente (Sit. 4). E' stata documentata una buona capacità diagnostica nelle epatiti croniche e cirrosi. E' anche possibile prevedere la presenza o meno di varici esofagee in corso di cirrosi (e quindi far eseguire una gastroscopia per una precisa valutazione).</p>
-------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fig. 7 – Fibroscan (Sit. 4).

Nei pazienti con biochimica epatica anomala, devono essere eseguiti i test sierologici per escludere coesistenti malattie del fegato (Tabella 3).

Prove di categoria	Test	Commenti
Conferma e caratterizzazione delle infezioni croniche	HVC RNA	Conferma la cronicità e indica la linea di trattamento.
	HCV genotipo e sottotipo	Scelta diretta del regime di trattamento.
Valutazione della malattia epatica	Emocromo completo	Trombocitopenia può indicare cirrosi ed ipertensione portale.
	Alanina aminotransferasi	Il valore normale non esclude la fibrosi significativa.
	Aspartato aminotransferasi	
	Gamma GT	
	Fosfatasi alcalina	
	Bilirubina	Bilirubina, INR o ipoalbuminemia possono indicare una disfunzione epatica.
	INR (o tempo di protrombina)	
	Albumina	
	Creatinina	La Ribavirina aumenta la disfunzione renale e può avere un impatto farmacodinamico importante.
	Ecografia addominale	Può suggerire la cirrosi, in questo caso, è necessario una sorveglianza per evitare l'epatocarcinoma.
Infezioni virali	Immunoglobulina G anti-HAV	Se negativo, vaccinazione contro l'epatite A.
	HbsAG	Esclude la coinfezione con l'epatite B.
	Anticorpi di superficie dell'epatite B (HBeAg)	Se negativo (HBeAg-negativi), vaccinare contro l'epatite B.
	Anti-HIV	Esclude una coinfezione con l'HIV.
Escludere altre cause di malattie del fegato	Alpha-1-antitripsina	Alpha -1-antitripsina deficitaria.
	Ceruloplasmina	Malattia di Wilson.
	Ferritina, sideremia, tbc	Sovraccarico di ferro.
	Anticorpi antinucleo	Epatite autoimmune.
	Anticorpi muscolatura liscia	
	Anticorpi antimitocondri	Cirrosi biliare primaria.
	Immunoglobulina G	Spesso elevate nelle epatite autoimmuni e in qualsiasi causa di cirrosi.
	Immunoglobulina A	Spesso elevate nel fegato grasso, dovuto a malattia epatica alcolica.
	Immunoglobulina M	Spesso elevate nella cirrosi biliare primitiva
Controindicazioni al trattamento	Gonadotropina β -corionica umana nel siero o nelle urine	Esclude una gravidanza nelle donne in età riproduttiva.
	Elettrocardiogramma	Se > 50 anni di età o storia di malattia cardiaca
	ormone stimolatore della tiroide	Esclude malattie della tiroide, che possono essere aggravate dall'Interferone.
	Fondo dell'occhio	Esclude una retinopatia nei pazienti > 50 anni di età o con ipertensione o diabete mellito se viene prescritto l'interferone.

Tabella 3 – Test di routine dei pazienti con epatite cronica C (HCV).

Il primo approccio per lo screening e per la diagnosi di infezione è rappresentato dalla ricerca di anticorpi specifici nei confronti di antigeni dell'HCV mediante saggi immunoenzimatici (ELISA). Il test per anticorpi (Ab) anti-HCV è in grado di evidenziare una positività da 5 a 8 settimane dopo l'infezione primaria. La presenza di Ab anti-HCV può essere indicativa non solo di un'infezione acuta in corso di risoluzione, ma anche di un'infezione cronica, in presenza o in assenza di attiva replicazione virale (3). Assume allora particolare significato la ricerca diretta del genoma virale (HCV RNA), mediante una reazione polimerasica a catena, preceduta da una reazione di retrotrascrizione (RT-PCR). È necessario confermare la positività per gli anticorpi anti-HCV mediante rilevazione dell'HCV RNA nei soggetti a basso rischio d'infezione, come i donatori di sangue, e nel neonato nato da madre con infezione da HCV, poiché, nel corso del primo anno di vita, la diagnosi di infezione materno-fetale può essere posta esclusivamente attraverso la ricerca del genoma virale, a causa della presenza in circolo degli anticorpi materni (12). La ricerca dell'HCV RNA può fornire utili informazioni per la gestione del paziente anti-HCV positivo, con ALT persistentemente normali, al fine di identificare un'infezione cronica (HCV RNA-positivo) rispetto a una probabile infezione pregressa (HCV RNA-negativo). È inoltre di fondamentale importanza ricercare l'HCV RNA in pazienti con epatite acuta, negativi per qualunque marcatore sierologico, in cui la presenza dell'HCV RNA, in assenza di anticorpi rilevabili, permette di porre diagnosi nelle fasi precocissime dell'infezione virale, e in pazienti con epatite cronica, in particolare gli immunocompromessi, come gli emodializzati e i soggetti con infezione da HIV, e i pazienti con crioglobulinemia mista, in cui la comparsa di anticorpi può essere ritardata o assente. Inoltre, è stato recentemente introdotto un test di nuova generazione (*Architect HCV Antigen Assay*, Abbott) per la determinazione quantitativa dell'antigene core, il quale, in genere, è rilevabile entro 2-3 settimane dall'infezione. Il test si effettua per mezzo di dosaggi in chemiluminescenza CMIA (*chemiluminescent microparticle Immunoassay*) (9).

LA TERAPIA ANTIVIRALE

L'obiettivo primario della terapia anti-HCV è la completa eradicazione del virus, ossia una risposta virologica sostenuta (SVR) con lo scopo di evitare la progressione dell'epatite cronica in cirrosi e prevenire le complicanze che ne possono derivare. SVR è stata tradizionalmente definita come indosabilità dell'HCV RNA sierico per almeno 24 settimane dopo la fine del trattamento (SVR24) (27); tuttavia, i dati recenti suggeriscono che la valutazione a 12 settimane dopo il trattamento (SVR12) è sufficiente per definire questo risultato (28). Una volta raggiunta, la SVR è considerata efficace a lungo termine perché le recidive tardive sono rare (29,30) ed è associata a numerosi benefici per la salute, tra cui il miglioramento della qualità della vita (31), diminuzione delle manifestazioni extraepatiche di HCV (ad esempio, vasculite crioglobulinemica), dell'incidenza di HCC, della morbilità e mortalità correlata, altre cause di mortalità, normalizzazione dell'istologia epatica (32).

La terapia dell'epatite C ha subito un'evoluzione significativa negli ultimi anni. L'iniziale monoterapia con IFN α è stata prima sostituita dalla più efficace terapia di combinazione con IFN α e Ribavirina (RBV) e più recentemente dall'IFN peghilato (PEG-IFN), una forma coniugata con polietilenglicole caratterizzata da lunga emivita, in combinazione con RBV.

L'IFN α naturale è costituito da una famiglia di citochine che comprende molecole diverse per sequenza aminoacidica e glicosidazione, la cui funzione è quella di modulare la risposta immunitaria e indurre la creazione di uno stato antivirale che impedisce la replicazione di vari virus, compreso HCV. Considerando la breve emivita degli IFN α dopo somministrazione parenterale sono state sviluppate nuove formulazioni di IFN α , a più lunga emivita (30).

Queste formulazioni si basano sulla coniugazione dell'IFN con polietilenglicole (PEG) mediante legame covalente, ottenendo composti che presentano più lento assorbimento, ma soprattutto minor degradazione e rallentamento della clearance. Sono stati sino ad oggi sviluppati due diversi tipi di PEG-IFN, che differiscono per il sottotipo di IFN utilizzato, ma soprattutto per caratteristiche di peghilazione: il PEG-IFN α 2b è IFN α 2b legato ad una molecola lineare di PEG di 12kD, mentre il PEG-IFN α 2a è IFN α 2a legato ad una molecola ramificata di PEG di 40kD:

– Peg-IFN α 2a (PEGASYS, Roche)

– Peg-IFN $\alpha 2b$ (PEGINTRON, Merck Sharp & Dohme)

Per quanto riguarda il meccanismo d'azione dell'interferone, si può dire che esso agisce con azioni multiple:

- * induzione della sintesi di proteine antivirali (le proteine antivirali agiscono bloccando diverse fasi della replicazione virale),
- * inibizione della sintesi di proteine virali,
- * modifica della risposta immunitaria all'infezione.

La somministrazione avviene per via sottocutanea una volta a settimana (30).

Gli effetti avversi più comuni legati all'utilizzo dell'interferone sono: anoressia, depressione, ansia, insonnia, cefalea, dispnea, tosse, diarrea, alopecia, mialgia, sintomi simil-influenzali, reazione al sito di iniezione, trombocitopenia, anemia, disfunzioni tiroidee, disturbi della vista (Fig. 7)

La Ribavirina è un analogo nucleosidico sintetico della guanosina, dotato di un modesto effetto antivirale diretto. Il suo meccanismo è quello di bloccare la replicazione virale, ma come sia in grado di aumentare la probabilità di successo della terapia in sinergismo, tuttavia non è ancora stato completamente compreso. Si somministra per via orale e la dose è proporzionale al peso. Gli effetti avversi più comunemente osservati con l'uso di questo farmaco sono: anemia, neutropenia, alterazioni tiroidee, anoressia, ipertrigliceridemia, depressione, insonnia, cefalee, alopecia, rash cutaneo, mialgia e teratogenicità (Fig. 8) (34).



Fig. 7 – Effetti collaterali dell'Interferone (Sit. 4)

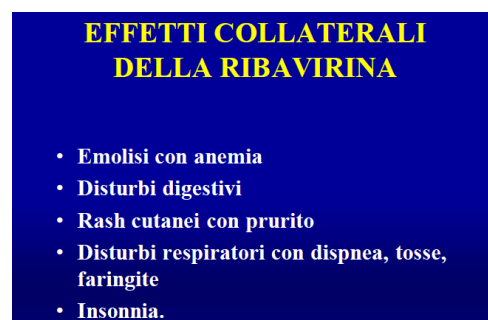


Fig. 8 – Effetti collaterali della Ribavirina (Sit. 4)

I genotipi di HCV presentano una diversa sensibilità alla terapia combinata; il trattamento è, infatti, efficace in circa il 50% dei soggetti con infezione da genotipo 1b (il più diffuso) e genotipo 4 e nel 70-80% dei casi di infezione da HCV genotipo 2 e 3. Per tale ragione, la terapia di combinazione va attuata utilizzando schemi differenziati per i pazienti con infezione da genotipo 1 o 4 rispetto a soggetti con genotipo 2 o 3.

Se si impiega PEG-IFN, il dosaggio, in unica somministrazione settimanale è identico per i diversi genotipi con dose calcolata sul peso corporeo per PEG-IFN α 2b e fissa per PEG-IFN α 2a. La dose iniziale può essere ridotta se insorgono effetti collaterali o eventi avversi che lo richiedano, ma può determinare una significativa perdita di efficacia. La dose iniziale di RBV consigliata è di 1000-1200 mg al dì per i pazienti con genotipo virale 1 o 4 e di 800-1000 mg per quelli con genotipo 2 o 3. La durata della terapia è di 48 settimane per l'infezione da genotipo 1 - 4 e di 24 settimane per l'infezione da genotipo 2 - 3 (35) (Tabella 4).

<p>Interferone Peghilato alfa2b 1,5 mg/Kg/settimana Interferone Peghilato alfa2a 180 mg/settimana se genotipi 1 o 4 Ribavirina 1000*-1200** mg x 48 settimane se genotipi 2 o 3 Ribavirina 800*-1000** mg x 24 settimane</p>
<p>* peso corporeo del paziente se \leq a 75 Kg, ** peso corporeo del paziente se $>$a 75 Kg.</p>

Tabella 4 – Schema dose Ribavirina.

La somministrazione di PEG-INF e BBV ha rappresentato fino a pochi mesi fa il cosiddetto “Standard Of Care” (SOC).

Tuttavia, recentemente sono stati introdotti nella pratica clinica dei nuovi farmaci capaci di agire su differenti meccanismi di replicazione virale con un ampio profilo di efficacia e tollerabilità.

I primi ad essere stati immessi in mercato nel 2011 sono stati due farmaci antivirali diretti, Boceprevir e Telaprevir, inibitori della proteasi NS3/4A. In entrambi i casi, gli studi registrativi hanno rilevato un significativo incremento della probabilità di eliminare il virus in pazienti con infezione da HCV di genotipo 1. Entrambi i farmaci devono essere somministrati in triplice terapia, in combinazione con PEG-IFN e RBV. Questi inibitori della proteasi (PI) 3/4A non strutturale (NS) aumentano soprattutto i tassi di SVR sia nei pazienti naïve al trattamento, sia in quelli già trattati, rispetto alla duplice terapia (36- 37). Tuttavia, essi presentano un profilo di tollerabilità estremamente complesso, una tossicità significativa, interazioni farmacologiche importanti ed hanno un basso tasso di risposta nei

pazienti cirrotici. Inoltre, BOC e TVR richiedono co-somministrazione con PEG-IFN e RBV per 24 a 48 settimane che aumenta considerevolmente il costo della terapia, e sono correlati con la comparsa di varianti associate a resistenza (RAV) nei pazienti che non rispondono al trattamento (38).

Per entrambi i farmaci è stata rilevata tossicità ematologica (incremento rispetto alla duplice terapia di anemia, trombocitopenia, neutropenia) ed in particolare per il Telaprevir si sono osservati eventi avversi a carico della cute come rush cutanei in alcuni casi anche gravi (dress syndrome). La triplice terapia risulta essere più efficace nei pazienti difficili da trattare, cioè soggetti che non hanno risposto a un primo trattamento o che hanno avuto una ricaduta dopo una risposta iniziale (36).

Per questi motivi, l'Associazione Europea per lo Studio del Fegato (EASL – European Association for the Study of the Liver) (66), sconsiglia l'uso di Boceprevir e Telaprevir, nei casi di Epatite C, se sono disponibili trattamenti farmacologici più efficaci e più sicuri. Nella Gazzetta Ufficiale n. 143 del 23/06/2015, è stata pubblicata la Determinazione di esclusione dei medicinali INCIVO e VICTRELIS dalla Legge 648/96 e quindi la loro esclusione dall'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio Sanitario Nazionale.

La successiva approvazione di DAAs con una migliore efficacia e tollerabilità, durata di trattamento più breve, e la possibilità di una terapia senza PEG-IFN e RBV rappresenta un importante passo avanti nell'ambito del trattamento.

L'ingresso dei nuovi “super farmaci”, Sovaldi®, Olysio®, Harvoni®, Daklinza®, Exviera® e Viekirax® la cui somministrazione orale, in combinazione o meno con Ribavirina, ha consentito di raggiungere l'eliminazione del virus in percentuali simili a quelle ottenute con la combinazione di Interferone peghilato e Ribavirina, aprendo quindi il sipario verso nuovi scenari terapeutici “interferon-free” (39).

Va ricordato, infine, che attualmente non è disponibile un vaccino in grado di prevenire l'infezione da HCV nell'uomo. L'inoculazione nello scimpanzé di un vaccino costituito dalle glicoproteine E1 e E2 di HCV è in grado di indurre la produzione di anticorpi neutralizzanti specifici, nei confronti del ceppo virale impiegato nella preparazione vaccinale, ma la successiva inoculazione di un ceppo virale eterologo non è in grado di prevenire l'infezione, a causa dell'elevata variabilità genetica degli antigeni superficiali di HCV, pur impedendo la cronicizzazione dell'infezione virale.

I NUOVI FARMACI AD AZIONE DIRETTA

Quando si parla di innovazione in campo farmacologico, un esempio attuale che merita senz'altro di essere citato è quello dei nuovi farmaci per l'epatite C, che stanno cambiando le prospettive di cura per milioni di pazienti affetti da questa patologia. Parliamo in particolare della classe degli antivirali diretti (direct-acting antiviral, DAA), approvati per la commercializzazione in Europa dal 2014, e delle loro associazioni precostituite (Sit. 5).

Antivirali diretti di prima generazione:

- * Boceprevir (Victrelis®)
- * Telaprevir (Incivo®)

Antivirali diretti di seconda generazione:

- * Sofosbuvir (Sovaldi®)
- * Simeprevir (Olysio®)
- * Daclatasvir (Daklinza®)
- * Dasabuvir (Exviera®)

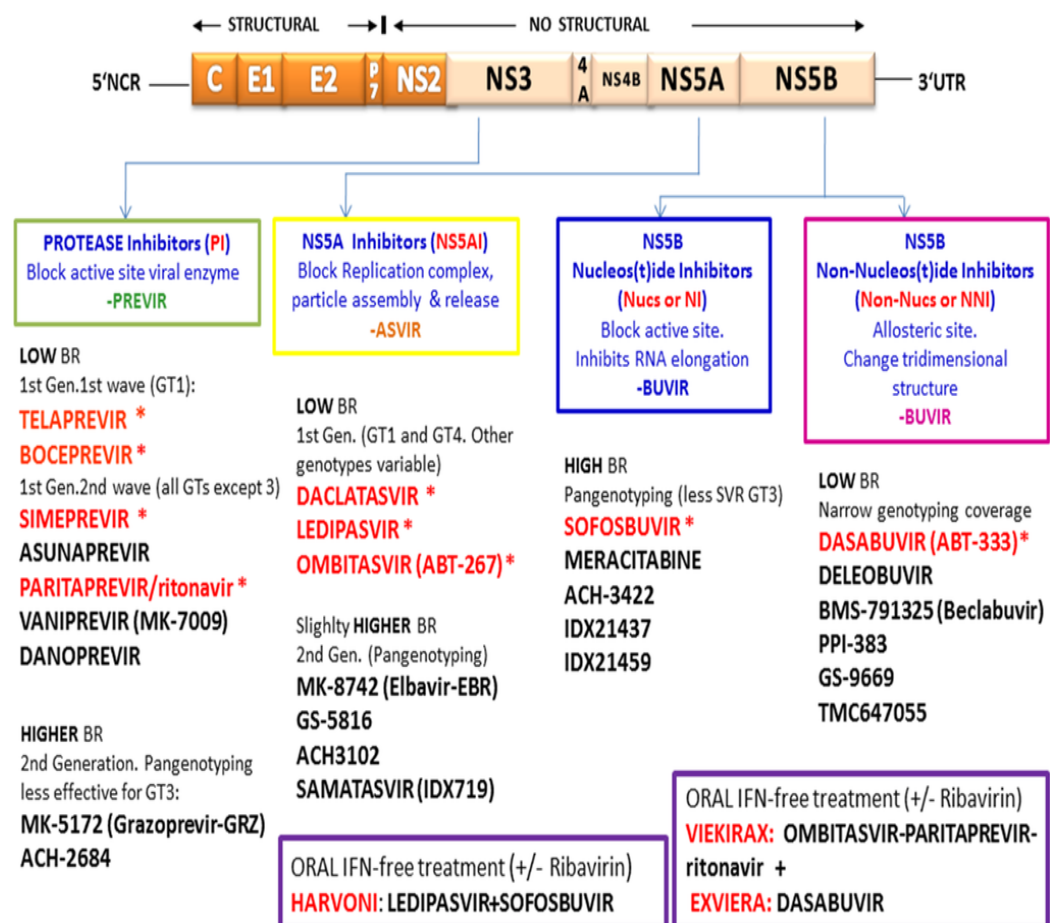
Associazioni pre-costituite:

- * Sofosbuvir + Ledipasvir (Harvoni®)
- * Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (Viekirax®): 2D
- * Paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (Viekirax®) + dasabuvir (Exviera®): 3D

La novità degli antivirali di seconda generazione è rappresentata dal fatto che, se pure con percentuali diverse di successo in base al genotipo virale e all'entità del danno epatico, il loro utilizzo, in base a vari schemi terapeutici (partendo dal singolo antivirale associato a Ribavirina ed interferone possono arrivare a prevedere l'assenza di interferone e nel caso dell'associazione di due antivirali anche di Ribavirina), determina, in una elevata percentuale di casi, l'eradicazione

del virus dopo 3-6 mesi di trattamento. Appare così ampiamente superato l'uso di Boceprevir e Telaprevir, antivirali diretti di prima generazione, approvati da FDA ed EMA nel 2011 in associazione obbligata con interferone e Ribavirina. Oltre ai dati che ne suggeriscono una maggiore efficacia rispetto agli standard terapeutici attuali, i nuovi antivirali possono avere importanti vantaggi in termini di tollerabilità, in particolare quando i regimi terapeutici consentono trattamenti più brevi senza associare né interferone né Ribavirina (Sit. 6).

Questi farmaci hanno il compito di contrastare e bloccare le proteine non strutturali del genoma virale (*Proteasi, Proteina NS5A, Polimerasi NS5B*) inibendo così la sua replicazione e l'assemblaggio dei virioni nella cellula (Fig. 9).



BR= barrier to resistance. * Approved

Fig. 9 – Azione dei farmaci e blocco delle proteine non strutturali (Sit. 4).

CARATTERISTICHE DEI FARMACI DAAS

Sovaldi® (Sofosbuvir)

Il Sofosbuvir è stato il primo farmaco che ha avuto, negli Stati Uniti, l'approvazione dall'FDA per la cura e il trattamento dell'epatite C cronica (Sit. 7). L'Agenzia Europea per i Medicinali ha, poi, raccomandato la sua approvazione come farmaco innovativo e nel 2014 è stato autorizzato in tutta Europa. In Italia, è stato immesso in commercio con le seguenti indicazioni terapeutiche e in associazione ad altri farmaci antivirali, attualmente in uso (Peg-Interferone e Ribavirina) (Tabella 5). L'Interferone stimola la risposta del sistema immunitario contro il virus e la Ribavirina interferisce indirettamente sulla replicazione virale. L'assunzione combinata di questi farmaci con il Sovaldi® avrebbe incrementato la possibilità di eradicazione definitiva del virus (Sit. 5) .

Popolazione di pazienti	Trattamento	Durata
Pazienti con CHC di genotipo 1 e 4	Sovaldi + ribavirina + peginterferone alfa	12 settimane
	Sovaldi + ribavirina, da utilizzare solo per i pazienti non eleggibili o intolleranti a peginterferone alfa	24 settimane
Pazienti con CHC di genotipo 2	Sovaldi + ribavirina	12 settimane
Pazienti con CHC di genotipo 3	Sovaldi + ribavirina + peginterferone alfa	12 settimane
	Sovaldi + ribavirina	24 settimane
Pazienti con CHC in attesa di trapianto di fegato	Sovaldi + ribavirina	Fino a 48 settimane o al trapianto di fegato

Tabella 5 – Schema di trattamento (Sit. 8).

La valutazione clinica iniziale di Sofosbuvir è basata sull'analisi dei dati di 4 principali trials clinici di fase III, (NEUTRINO, FISSION, POSITRON e FUSION), i quali hanno dimostrato la superiorità del nuovo trattamento rispetto alla terapia standard in termini di efficacia, sicurezza e durata della terapia (Sit. 7).

Nei quattro studi l'antivirale era stato somministrato a quasi 1000 pazienti con infezione cronica da HCV come parte di un regime terapeutico orale della durata di 12 o 16 settimane in combinazione con Ribavirina (RBV) per i pazienti con genotipo 2 e 3 o in associazione con Ribavirina ed Interferone Pegilato (Peg-IFN) per 12 settimane per i pazienti con genotipo 1, 4, 5 e 6. Si erano osservati dei tassi di SVR12 (percentuale di risposta virologica sostenuta 12 settimane dopo il completamento della terapia) compresi tra il 50 e il 90% (Tabella 6).

L'efficacia di Sofosbuvir è stata valutata non solo in pazienti con l'epatite C,

genotipo 1, 2, 3 e 4, ma anche affetti da epatocarcinoma o in attesa di trapianto di fegato o aventi una co-infezione HCV/HIV (Sit. 7).

Sofosbuvir studi di Fase 3			
Studio	Popolazione	Gruppi di trattamento	SVR12
NEUTRINO	Genotipo 1/4/5/6 naïve al trattamento	Sofosbuvir + RBV + Peg-IFN per 12 settimane	90% (295/327)
FISSION	Genotipo 2/3 naïve al trattamento	Sofosbuvir + RBV per 12 settimane	67% (107/253)
		Peg-IFN + RBV per 24 settimane	67% (162/243)
POSITRON	Genotipo 2/3, IFN intollerante, non ammissibili o non vogliono	Sofosbuvir + RBV per 12 settimane	78% (161/207)
		Placebo per 12 settimane	0% (0/71)
FUSION	Genotipo 2/3 con esperienza di trattamento	Sofosbuvir + RBV per 12 settimane	50% (50/100)
		Sofosbuvir + RBV per 16 settimane	73% (69/95)

Tabella 6 – Studi registrativi di Sofosbuvir (Sit. 7).

Questo farmaco è stato scoperto originariamente da Pharmasset e poi sviluppato dall'azienda Gilead Sciences, commercializzandolo con il nome di Sovaldi®. Deve essere utilizzato esclusivamente per il trattamento dell'epatite C cronica nei pazienti adulti ed è in grado di inibire la proliferazione di tutti i sottotipi virali, anche se i dati clinici a supporto dei genotipi 5 e 6 sono limitati (40).

Il **Sofosbuvir** è un potente farmaco antivirale, un analogo nucleotidico pirimidinico che blocca il processo di replicazione del virus agendo direttamente sulla polimerasi NS5B (Fig. 10). La sua efficacia nell'inibire la replicazione virale è indipendente dal genotipo di HCV (azione pangenotipica) (41).



Fig. 10 – Targets di Sofosbuvir (Sit. 3).

È un profarmaco che viene metabolizzato a livello intracellulare, nella sua forma farmacologicamente attiva, uridinico trifosfato, “2'-deossi-2'-α-fluoro-β-C-methyluridine-5'-trifosfato” (GS-461203) (Fig. 11), ed è incorporato nell'RNA del virus dell'epatite C dalla NS5B polimerasi dove agisce come terminatore della catena. Il Blocco della polimerasi NS5B inibisce la replicazione del virus e consente di avere ottimi tassi di guarigione per la cura di questa patologia.

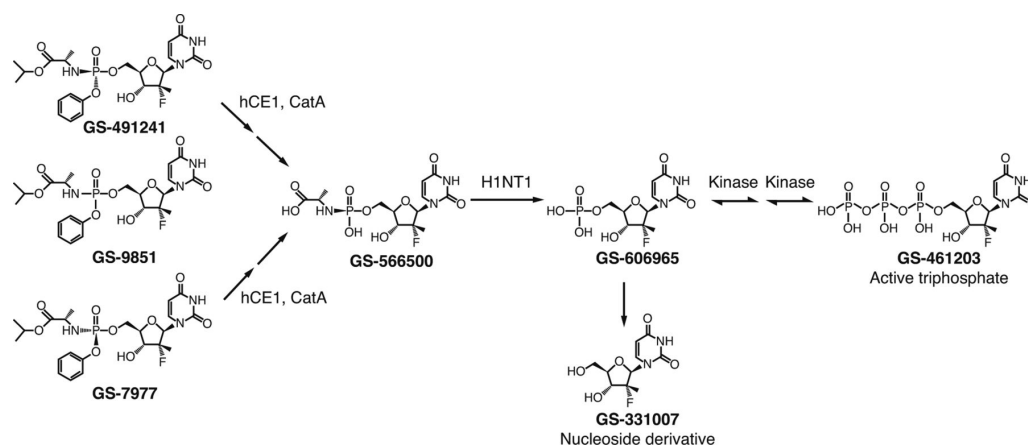


Fig. 11 – Metabolismo di Sofosbuvir (Sit. 3).

Il Sofosbuvir, grazie alle sue caratteristiche molecolari, ha il vantaggio di non essere metabolizzato dai citocromi, di conseguenza non interferisce con il metabolismo dei farmaci che subiscono tale passaggio.

Uno studio recente ha dimostrato, che questo nucleotide non interagisce con il metabolismo della Ciclosporina e del Tacrolimus, rendendo possibile un suo utilizzo anche in pazienti trattati con tali farmaci per trapianto epatico o altre comorbidità (Sit. 2).

L'assunzione avviene per via orale, sotto forma di compresse da 400 mg, una volta al giorno, indipendentemente dal pasto in quanto cibi ricchi di proteine e lipidi, non interferiscono significativamente con il suo assorbimento. Il Sofosbuvir viene assorbito, senza essere modificato, a livello intestinale nel corso delle prime 3 ore successive all'assunzione, con un picco di concentrazione raggiunto solitamente dopo circa 1 ora (range 0.5–3.0 h). Dopo l'assorbimento, può raggiungere tramite la vena porta il fegato ad elevate concentrazioni, ed essere eliminato rapidamente con una emivita inferiore ad 1 ora (range 0.48–0.75 h). L'effetto terapeutico è comunque più duraturo nel tempo perché il metabolita attivo, il GS-331007, esibisce un'emivita più lunga (circa 7-12 ore) con un picco dopo circa 4 ore dalla somministrazione (40).

L'eliminazione avviene principalmente a livello renale (76%) con una rapida clearance plasmatica, in quanto passa il filtro renale grazie alle sue piccole dimensioni. I pazienti che hanno una funzionalità renale con clearance >30 mL/min, non hanno bisogno di un ritocco di dose, mentre i pazienti con compromissione renale severa ed emodialisi, hanno la necessità di avere una dose modificata a seconda della loro condizione (Sit. 7).

Sofosbuvir è stato principalmente studiato in associazione con Ribavirina, con o senza Peg-interferone alfa. Le reazioni avverse segnalate più frequentemente, sia nei soggetti che hanno ricevuto Sofosbuvir e Ribavirina o Sofosbuvir, Ribavirina e Peg-interferone alfa, sono affaticamento, cefalea, nausea e insonnia. Da solo non ha manifestato reazioni avverse specifiche.

Di seguito sono elencate le reazioni avverse per sistemi e organi e in base alla frequenza (Tabella 7).

Frequenza	SOF+ RBV	SOF + PEG + RBV
Infezioni ed infestazioni		
Comune	rinofaringite	
Patologie del sistema emolinfopoietico:		
Molto comune	riduzione dell'emoglobina	anemia, neutropenia, riduzione della conta linfocitaria, riduzione della conta piastrinica
Comune	anemia	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione:		
Molto comune		riduzione dell'appetito
Comune		riduzione del peso corporeo
Disturbi psichiatrici:		
Molto comune	insonnia	insonnia
Comune	depressione	depressione, ansia, agitazione
Patologie del sistema nervoso:		
Molto comune	cefalea	capogiri, cefalea
Comune	disturbo dell'attenzione	emicrania, disturbi della memoria, disturbo dell'attenzione
Patologie dell'occhio:		
Comune		offuscamento della vista
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:		
Molto comune		dispnea, tosse
Comune	dispnea, dispnea da sforzo, tosse	dispnea da sforzo
Patologie gastrointestinali:		
Molto comune	nausea	diarrea, nausea, vomito
Comune	disturbi addominali, stipsi, dispepsia	stipsi, bocca secca, reflusso gastroesofageo
Patologie epatobiliari:		
Molto comune	aumento della bilirubina nel sangue	aumento della bilirubina nel sangue
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:		
Molto comune		eruzione cutanea, prurito
Comune	alopecia, cute secca, prurito	alopecia, cute secca

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:		
Molto comune		artralgia, mialgia
Comune	artralgia, dorsalgia, spasmi muscolari, mialgia	dorsalgia, spasmi muscolari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:		
Molto comune	affaticamento, irritabilità	brividi, affaticamento, malattia simil-influenzale, irritabilità, dolore, piressia
Comune	piressia, astenia	dolore toracico, astenia

Tabella 7 – Eventi avversi. Le frequenze sono definite come segue:
molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$),
non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) o molto raro ($< 1/10.000$) (Sit. 7).

Un aspetto rilevante e di fondamentale importanza è il fenomeno della resistenza.

Il virus dell'epatite C, nell'atto di replicarsi o riprodursi, non riesce a replicare una copia perfetta di se stesso, ed il risultato di questo "errore di trascrizione" sono miliardi di virus diversi l'uno dall'altro che persistono nel sangue del paziente. Se tra questi mutanti virali, così simili, ma diversi uno dall'altro, ne esiste una specifica tipologia con caratteristiche tali da renderlo capace di replicarsi anche in presenza di un farmaco antivirale, questo ceppo si riprodurrà, e si amplificherà a tal punto da rendere la maggioranza del virus circolante resistente al farmaco (41).

Il Sofosbuvir ha manifestato un'elevata barriera genetica alla resistenza, anche se recentemente, sono state scoperte tre tipi di mutazioni (L159F, S282T e V321A) diverse nei soggetti che hanno assunto il farmaco (Sit. 9).

Le mutazioni L159F e V321A sono state identificate in un piccolo numero di pazienti con genotipo 3, mentre la mutazione S282T è stata rilevata in un paziente con genotipo 2, il quale aveva ricevuto Sofosbuvir in monoterapia. Tali mutazioni hanno portato ad una ridotta sensibilità al farmaco di 13,5 volte rispetto ai valori normali. Inoltre, la mutazione L159F è stata osservata in alcuni pazienti con carcinoma epatocellulare di genotipo 1a o 2 in attesa di trapianto di fegato, i quali stavano assumendo Sofosbuvir per 48 settimane; in questi pazienti, la presenza delle mutazioni L159F e/o C316N al basale è stata associata a recidività post-trapianto.

Olysio® (Simeprevir)

Simeprevir è il nome del principio attivo contenuto nella specialità farmaceutica “**OLYSIO®**”, è stato sviluppato in partnership dalla Janssen e dalla Medivir AB ed ha la proprietà di bloccare l'enzima proteasi che conferisce al virus la capacità di replicarsi nelle cellule dell'ospite. È, infatti, un inibitore di seconda generazione della proteasi NS3/4A (Fig. 12) (42).



Fig. 12 – Targets di Simeprevir (Sit. 3).

E' stato approvato in Giappone, Canada, Stati Uniti, Russia, Europa ed è stato commercializzato in Italia nel 2015 per il trattamento dell'infezione da epatite C cronica in combinazione con Interferone Pegilato e Ribavirina in pazienti adulti con malattia epatica compensata (inclusa la cirrosi) (Sit. 7). L'autorizzazione da parte della Commissione Europea di Simeprevir è basata sui risultati ottenuti in un programma di trials clinici che ha compreso tre studi cardine di Fase III coinvolgendo oltre 1.000 pazienti. Gli studi QUEST-1, QUEST-2 e PROMISE hanno valutato Simeprevir in associazione a PegIFN +RBV in pazienti naïve al trattamento e in quelli recidivanti dopo una precedente terapia a base di Interferone. Tutti e tre gli studi hanno raggiunto i rispettivi endpoint primari e hanno dimostrato che Simeprevir, in associazione a PegIFN+RBV, ottiene maggiori percentuali di risposta virologica rispetto alla terapia standard (Sit. 8).

La commercializzazione di questo farmaco ha portato ad un ampliamento dei regimi terapeutici già presenti per il trattamento dell'epatite da HCV in Italia, e sta dimostrando notevoli benefici per la cura di questa patologia.

La dose raccomandata di OLYSIO è di una capsula per via orale da 150 mg una volta al giorno per 12 settimane, da assumere in concomitanza dei pasti, in quanto la presenza di cibo permette una migliore esposizione all'antivirale. Il picco di

concentrazione plasmatica viene raggiunto in 4-6 ore e l'emivita nei pazienti infetti da HCV è di 41 ore (Sit.7).

La sua metabolizzazione avviene per opera del CYP3A4 epatico ed in seguito eliminato per via biliare.

Olysio ha dimostrato di essere efficace contro i genotipi 1 e 4 (Tabella 8) (Sit. 5).

POPOLAZIONE PAZIENTI	TRATTAMENTO	DURATA
Pazienti naïve al trattamento e recidivanti con HCV di genotipo 1 o 4 ¹	OLYSIO + Peg-Interferone alfa + Ribavirina ²	24 settimane ³ . Il trattamento con OLYSIO deve essere iniziato in associazione a Peg-Interferone alfa e Ribavirina e somministrato per 12 settimane e seguito da ulteriori 36 settimane di Peg-Interferone alfa e Ribavirina
Pazienti precedentemente non-responder (inclusa risposta parziale o nulla) con HCV di genotipo 1 o 4 ¹	OLYSIO + Peg-Interferone alfa + ribavirina ²	48 settimane. Il trattamento con OLYSIO deve essere iniziato in associazione a peginterferone alfa e Ribavirina e somministrato per 12 settimane e seguito da ulteriori 36 settimane di peginterferone alfa e Ribavirina
Pazienti con HCV di genotipo 1 o 4, indipendentemente dalla risposta precedente al trattamento ⁴	OLYSIO + Sofosbuvir +/- Ribavirina ⁵	12 settimane.

Tabella 8 – Medicinali co-somministrati raccomandati e durata del trattamento della terapia di associazione con OLYSIO.

1. Include i pazienti con o senza cirrosi e i co-infetti con il virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Recidivanti o non-responsivi a seguito di trattamento precedente con Interferone (pegilato o non pegilato), con o senza Ribavirina.
2. **Quando si prende in considerazione il trattamento con OLYSIO in associazione a Peg-Interferone alfa e Ribavirina nei pazienti con HCV di genotipo 1a, deve essere eseguito il test per il polimorfismo NS3 Q80K prima di iniziare il trattamento.**
3. I pazienti naïve al trattamento e recidivanti con cirrosi che sono co-infetti con HIV devono ricevere 48 settimane di trattamento. Il trattamento con OLYSIO deve essere iniziato in associazione a Peg-Interferone alfa e Ribavirina e somministrato per 12 settimane e seguito da ulteriori 36 settimane di Peg-Interferone alfa e Ribavirina. Vedere Popolazioni speciali - Co-infezione da HCV/virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1).
4. Include i pazienti naïve al trattamento o i pazienti che hanno fallito il trattamento precedente con Peg-Interferone alfa e Ribavirina con o senza cirrosi.
5. OLYSIO con Sofosbuvir; deve essere usato solamente nei pazienti che sono intolleranti o non candidabili per la terapia con Interferone e che hanno bisogno di un trattamento urgente. Ribavirina potrebbe essere aggiunta sulla base di una valutazione clinica di ogni singolo paziente. La durata del trattamento raccomandata è di 12 settimane. Su base individuale, si potrebbe considerare una durata più lunga di trattamento (fino a 24 settimane) di OLYSIO con Sofosbuvir (con o senza Ribavirina) (Sit. 7).

Simeprevir non deve essere somministrato in monoterapia, ma può essere associato ad altri medicinali per il trattamento dell'epatite C, come ad esempio il Sofosbuvir. È stata studiata la combinazione di questi due farmaci in un trial clinico che ha coinvolto 167 pazienti (n=80 coorte 1 e n=87 coorte 2) con infezione cronica da HCV genotipo 1 che non avevano precedentemente risposto alla terapia standard o

erano naïve al trattamento. Tutti i pazienti erano stati randomizzati a ricevere 150 mg di Simeprevir e 400 mg di Sofosbuvir al giorno per 24 settimane con Ribavirina (gruppo 1) o senza (gruppo 2) o per 12 settimane con Ribavirina (gruppo 3) o senza (gruppo 4), in due coorti: pazienti precedentemente non-responder con punteggi METAVIR F0-F2 (coorte 1) e pazienti precedentemente non-responder e naïve al trattamento con punteggi METAVIR F3-F4 (coorte 2). La risposta SVR12 è stata raggiunta in 154 pazienti (92%) (n=72 coorte 1 e n=82 coorte 2), di conseguenza Simeprevir combinato con Sofosbuvir è risultato efficace e ben tollerato (43).

Gli eventi avversi più comuni verificatisi in seguito all'assunzione di Simeprevir con Peg-Interferone e Ribavirina sono: affaticamento, dispnea, nausea, cefalea, stitichezza, aumento della fosfatasi alcalina e della bilirubina circolanti ed eventi di rash cutaneo, fotosensibilizzazione o prurito (Tabella 9). È raccomandato di non esporsi alla luce solare e di utilizzare una protezione con fattore protettivo elevato (Sit. 7).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Simeprevir + Peg-Interferone alfa + Ribavirina
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	molto comune	dispnea
Disturbi gastrointestinali	molto comune comune	nausea stipsi
Disturbi epatobiliari	comune	aumento della bilirubina ematica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	molto comune comune	rash, prurito reazioni di fotosensibilizzazione

Tabella 9 – Reazioni avverse di Simeprevir in combinazione con Peg-Interferone alfa e Ribavirina. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) o molto raro ($< 1/10.000$) (Sit. 7).

Il Simeprevir non è risultato mutageno, ma non sono stati condotti studi per stabilirne la cancerogenicità.

Il fenomeno della resistenza indotta da Simeprevir, rappresenta un grosso problema nei pazienti che presentano le mutazioni Q80K, S122, R155K e D168V della proteasi NS3/4. Per il genotipo 1a, la mutazione più comune è la mutazione R155K, mentre per il genotipo 1b è la D168V.

È sconsigliato utilizzare Simeprevir nei pazienti che non sono riusciti a raggiungere una risposta virologica sostenuta con Boceprevir o Telaprevir, in particolare con quelli di genotipo 1a, in quanto le mutazioni R155K, I170T e A156T/V, sviluppate durante le terapie, avrebbero condotto a resistenza crociata con l'uso del farmaco in esame (Sit. 9).

Daklinza® (Daclastavir)

Daklinza® è il primo composto dimerico ad azione completamente innovativa con una dimostrata potente attività inibitoria pangenotipica in vitro (Sit. 7) Il suo principio attivo, Daclatasvir, è un inibitore della proteina non strutturale NS5A, una proteina multifunzionale componente essenziale del complesso di replicazione di HCV (Fig. 13). Questo farmaco inibisce sia la replicazione dell'RNA virale sia l'assemblaggio dei virioni. La dose giornaliera raccomandata è una compressa da 60 mg da assumere per via orale (dose standard), ma nei pazienti che assumono più farmaci contemporaneamente la dose può variare da 30 a 90 mg (Sit 9).



Fig. 13 – Targets del Simeprevir (Sit. 3).

Questo farmaco è stato approvato dall'FDA in associazione con Sofosbuvir (con o senza Ribavirina) per il trattamento di pazienti con infezione da virus dell'epatite C di genotipo 1 e 3 (Sit. 5). L'ampliamento dell'indicazione riguarda anche tre tipologie di pazienti particolarmente complessi da trattare e cioè coloro che presentino una co-infezione da HIV-1, cirrosi avanzata o una ricaduta di HCV post trapianto di fegato.

L'approvazione di Daklinza® è basata su un trial clinico che ha coinvolto 152 pazienti sia naïve che trattati precedentemente, ai quali sono state somministrate dosi di Daklinza® e Sofosbuvir rispettivamente di 60 mg e 400 mg una volta al giorno per 12 settimane e sono stati poi monitorati per 24 settimane dopo il trattamento. La SVR12 in pazienti naïve al trattamento è risultata del 90% e dell'86% in coloro che avevano già ricevuto una terapia (Sit 9).

I dati di sicurezza del prodotto, invece, sono relativi a circa 1900 pazienti, di conseguenza l'azienda Bristol-Myers Squibb ha esteso la sua approvazione e

commercializzazione anche in altri paesi, tra cui la comunità europea. Daclatasvir è stato approvato in Europa nel 2015 in combinazione con altri farmaci antivirali, tra cui il Sofosbuvir, con o senza Ribavirina e con Interferone Peghilato e Ribavirina (Tabella 10) (Sit. 7).

Genotipo HCV e popolazione di pazienti	Trattamento	Durata
Genotipo 1 o 4 senza cirrosi	Daklinza® + Sofosbuvir	12 settimane. Considerare di prolungare il trattamento a 24 settimane per pazienti con precedente trattamento incluso un inibitore della proteasi NS3/4.
Genotipo 1 o 4 con cirrosi compensata	Daklinza® + Sofosbuvir +/- Ribavirina	24 settimane. Si può considerare di ridurre il trattamento a 12 settimane per pazienti non precedentemente trattati con cirrosi e fattori predittivi positivi come genotipo IL28B CC e/o bassa carica virale al basale. Considerare di aggiungere Ribavirina per pazienti con malattia epatica molto avanzata o altri fattori predittivi negativi come un precedente trattamento.
Genotipo 3 con cirrosi compensata e/o precedente trattamento	Daklinza® + Sofosbuvir + ribavirina	24 settimane
Genotipo 3 senza cirrosi	Daklinza® + Sofosbuvir	12 settimane
Genotipo 4	Daklinza® + Peginterferone alfa + Ribavirina	24 settimane di Daklinza® in associazione con 24-48 settimane di Peginterferone alfa e Ribavirina. Se il paziente presenta HCV RNA non rilevabile ad entrambe le settimane di trattamento 4 e 12, tutti i 3 componenti del regime devono essere continuati per una durata totale di 24 settimane. Se il paziente raggiunge HCV RNA non rilevabile, ma non ad entrambe le settimane di trattamento 4 e 12, Daklinza® deve essere sospeso a 24 settimane e Peginterferone alfa e Ribavirina continuati per una durata totale di 48 settimane.

Tabella 10 - Regimi raccomandati e durata del trattamento per la terapia di associazione con Daklinza® (Sit. 8).

È stato confermato che il genotipo 3 rimane tra i più difficili da guarire, probabilmente a causa del fatto che i pazienti affetti da tale genotipo virale, presentano un minor tasso di eliminazione del virus dagli epatociti, pur in presenza di un efficiente blocco nella produzione del virus esercitato dai DAA. Il genotipo 3 è molto diffuso (15%-30%) in Europa occidentale, in particolare tra chi ha fatto uso di stupefacenti per via iniettiva; interferendo con il metabolismo lipidico e glucidico, determina inoltre un grado più elevato di steatosi e una più rapida progressione del danno epatico con più alta incidenza di HCC. Esiste inoltre un importante incremento dei rischi associati a un ritardato trattamento dei pazienti con genotipo 3 ed è, per tali ragioni, che diventa prioritario avere farmaci in grado di ottenere elevate risposte virologiche proprio nei pazienti con infezione da questo genotipo virale. È stato dimostrato che Daclatasvir, quando usato in combinazione

con Sofosbuvir, è il miglior trattamento antivirale orale per i pazienti con genotipo 3. Gli studi clinici sin qui prodotti hanno dimostrato che Daclatasvir presenta elevata potenza antivirale ed efficacia clinica anche nelle popolazioni più difficili da trattare ed è un buon alleato, grazie al suo diverso meccanismo di azione ed al suo effetto additivo/sinergico, nei regimi di combinazione completamente orali senza interferone (con gli inibitori della proteasi NS3/4A, con gli inibitori della RNA polimerasi NS5B e con interferone peghilato e ribavirina) (44).

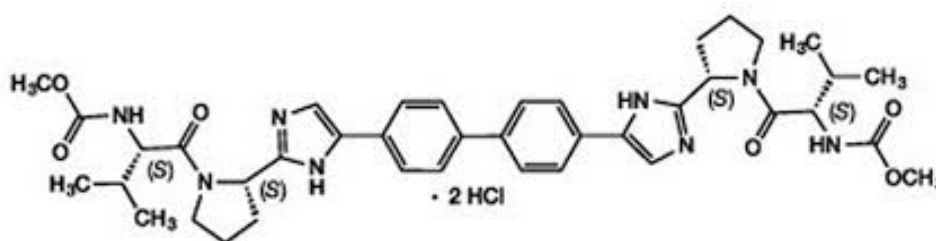


Fig. 14 – Molecola di Daclastavir (Sit. 3).

Daclatasvir (Fig. 14) ha come target una ben definita funzione della proteina NS5A che coinvolge il meccanismo di down regolazione della fosforilazione, inibendo quei processi che permettono al complesso proteico NS5A di replicare l'RNA virale attraverso una fosforilazione basale, modulando l'assemblaggio e la formazione di altre particelle virali attraverso una iperfosforilazione (Sit 7). Dopo somministrazione orale, Daclatasvir è rapidamente assorbito raggiungendo il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) in un tempo medio di 1-2 ore. L'emivita media del farmaco è di 12-15 ore, mentre la C_{max} media è di 1726 ng/mL, la C_{min} media è di 255 ng/mL e l'AUC è di 15.121 ng.h/mL (Sit. 8). Lo steady state viene raggiunto dopo 3-4 giorni di assunzione di una dose giornaliera del farmaco. Un pasto leggero non riduce l'esposizione al farmaco, mentre l'assunzione di 60 mg di Daclatasvir dopo un pasto ricco di grassi riduce la C_{max} e l'AUC rispettivamente del 28% e del 23%; tuttavia, in scheda tecnica, non vi sono limitazioni circa l'assunzione del farmaco in rapporto ai pasti. Circa il 99% di Daclatasvir nel plasma è legato alle proteine plasmatiche, la stima del volume di distribuzione allo steady state è di 47L e la sua concentrazione nel fegato è 2 volte maggiore rispetto a quella plasmatica (Sit. 10).

Gli effetti collaterali maggiormente riscontrati, con l'uso di Daklinza®, sono (Tabella 11):

Classificazione per Sistemi e Organi	Reazioni Avverse
Patologie del sistema emolinfopoietico	
comune	anemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
comune	appetito ridotto
Disturbi psichiatrici	
comune	depressione, ansia, insonnia
Patologie del sistema nervoso	
molto comune	cefalea
comune	capogiro, emicrania
Patologie vascolari	
comune	vampata di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
comune	tosse, dispnea, dispnea da sforzo, congestione nasale
Patologie gastrointestinali	
molto comune	nausea
comune	diarrea, dolore addominale superiore, costipazione, flatulenza, malattia da reflusso gastroesofageo, bocca secca, vomito
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
comune	prurito, cute secca, alopecia, eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
comune	artralgia, mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
molto comune	affaticamento
comune	irritabilità

Tabella 11 - Reazioni avverse di Daklinza® in associazione a Sofosbuvir ± Ribavirina Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) o molto raro ($< 1/10.000$) (Sit. 7).

Daclatasvir è metabolizzato primariamente dall'isoenzima 3A del citocromo P450 (CYP), soprattutto dal CYP3A4. Non è stata riscontrata la presenza in circolo di metaboliti in quantità superiore al 5% della concentrazione del farmaco progenitore. L'eliminazione del farmaco avviene attraverso l'escrezione biliare e la secrezione intestinale: l'88% della dose viene eliminata nelle feci (53% come invariata) mentre il 5% viene escreto nelle urine, soprattutto come farmaco immutato. Nei soggetti con valori di clearance della creatinina di 60, 30 e 15 mL/minuto, trattati con una singola dose orale di Daclatasvir 60 mg, è stato stimato che l'AUC del farmaco non legato aumenti del 18%, 39% e 51%, rispettivamente, rispetto a quella nei soggetti con normale funzione renale. Nei soggetti con malattie renali allo stadio terminale che richiedono dialisi, l'AUC di Daclatasvir totale (legato e non legato) aumenta del 27% e l'AUC di Daclatasvir non legato aumenta del 20%, rispetto a soggetti con normale funzione renale. Tuttavia, la regolazione

del dosaggio di Daclatasvir non è considerata necessaria nei pazienti con compromissione renale (Sit. 7). La Cmax e l'AUC di Daclatasvir totale sono ridotte nei soggetti con insufficienza epatica lieve, moderata o grave, ma l'insufficienza epatica non ha avuto un effetto clinicamente significativo sulle concentrazioni di Daclatasvir libero. Pertanto, l'aggiustamento del dosaggio non è necessario nei pazienti con compromissione della funzione epatica, anche se tale valutazione non è stata effettuata in pazienti con cirrosi scompensata (Sit. 7). Il profilo di farmacocinetica di Daclatasvir non subisce modifiche negli anziani mentre non è stata valutata nei bambini. Il sesso e la razza possono influenzare la clearance e la distribuzione di Daclatasvir, anche se in misura clinicamente non significativa.

Nei pazienti che, contemporaneamente a Daclatasvir, assumono farmaci come cobicistat, atazanavir /ritonavir, utilizzati nei regimi anti-HIV, oppure antibiotici come la claritromicina o la telitromicina o antimicotici azolici come il ketoconazolo, la dose di daclatasvir deve essere ridotta ad una compressa da 30 mg. In altri casi, ad esempio quando il soggetto assume l'antivirale anti-HIV efavirenz, la dose di Daclatasvir va aumentata a 90 mg al giorno (una compressa da 60 ed una da 30 mg insieme) (45).

Le mutazioni che si possono manifestare con l'uso di Daclatasvir sono causate dai seguenti polimorfismi: M28, Q30, L31, o Y93. Gli studi ALLY-1 e ALLY-2 hanno dimostrato che alcuni pazienti con genotipo 1a, hanno avuto questi tipi di mutazioni e sulla base dei dati raccolti è stato possibile calcolare la % di prevalenza negli Stati Uniti (11%). Ci sono dati molto limitati sulla resistenza nei pazienti con genotipo 3 (Sit. 9).

Harvoni® (Sofosbuvir + Ledipasvir)

Questo farmaco è una combinazione di due principi attivi: Ledipasvir (90 mg) e Sofosbuvir (400 mg) (Fig. 15).

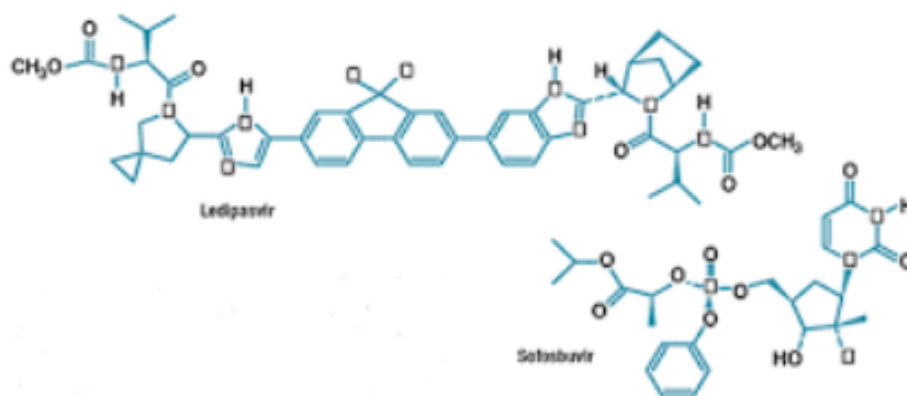


Fig. 15 – Molecole di Ledipasvir e Sofosbuvir (Sit. 3)

Sofosbuvir agisce sulla polimerasi NS5B, il Ledipasvir, invece, è un inibitore della proteina NS5A, di conseguenza bloccano la replicazione dell'RNA virale e l'assemblaggio dei virioni (Fig. 16).



Fig. 16 – Targets di Harvoni® (Sit. 3).

Ledipasvir/Sofosbuvir è una terapia orale da assumere una volta al giorno, indicata per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite cronica C negli adulti ed è raccomandato nei pazienti mai e già trattati in precedenza, cirrotici e non cirrotici, con virus di genotipo 1, 3 e 4, per un trattamento della durata di 12 o 24 settimane, a seconda dell'anamnesi terapeutica e dello stato della cirrosi (Sit. 11). Nei pazienti con virus di genotipo 1 mai trattati in precedenza, può essere preso in

considerazione un trattamento di 8 settimane con Ledipasvir/Sofosbuvir. Nei pazienti con virus di genotipo 1 e 4 con cirrosi scompensata e nei pazienti con virus di genotipo 3 con cirrosi e/o fallimento di un trattamento precedente, Ledipasvir/Sofosbuvir deve essere utilizzato in associazione con Ribavirina per 24 settimane. Harvoni è indicato anche nei pazienti con HCV con co-infezione da HIV (Tabella 12) (46).

Popolazione di pazienti	Trattamento	Durata
<i>Pazienti con epatite C di genotipo 1 o genotipo 4</i>		
Pazienti senza cirrosi	Harvoni	12 settimane.
		* 8 settimane possono essere prese in considerazione nei pazienti con infezione da genotipo 1 non precedentemente trattati.
		* 24 settimane devono essere prese in considerazione nei pazienti precedentemente trattati con successive opzioni di ripetizione del trattamento incerte.
Pazienti con cirrosi compensata	Harvoni	24 settimane.
		* 12 settimane possono essere prese in considerazione per i pazienti giudicati a basso rischio di progressione clinica della malattia e che hanno opzioni successive di ripetizione del trattamento.
Pazienti con cirrosi scompensata o in fase di pre- o post-trapianto di fegato	Harvoni + Ribavirina	24 settimane.
<i>Pazienti con epatite C di genotipo 3</i>		
Pazienti con cirrosi e/o con fallimento della terapia precedente	Harvoni + Ribavirina	24 settimane

Tabella 12 – Durata raccomandata del trattamento con Ledipasvir + Sofosbuvir e uso raccomandato di Ribavirina in co-somministrazione per alcuni sottogruppi (Sit. 7).

La Commissione Europea ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio per Harvoni, in monosomministrazione quotidiana per trattare la maggior parte delle infezioni da virus dell'epatite cronica C di genotipo 1, 3 e 4 nei pazienti adulti. L'autorizzazione è stata rilasciata in seguito al parere favorevole espresso con procedura di revisione accelerata dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano dell'Agenzia Europea dei Medicinali basato sui dati provenienti dai tre studi clinici di Fase III, ION-1, ION-2 e ION-3. Questo rilascio ha consentito la commercializzazione di Ledipasvir/Sofosbuvir in tutti i 28 Paesi dell'Unione europea (UE) (Sit. 5).

I tre studi clinici di Fase III, **ION-1**, **ION-2** e **ION-3** hanno valutato 8, 12 o 24 settimane di trattamento con Harvoni, con o senza Ribavirina, in quasi 2000 pazienti con HCV di genotipo 1 e malattia epatica compensata. Questi studi hanno incluso pazienti non cirrotici mai trattati in precedenza (ION-3), pazienti cirrotici e non cirrotici mai trattati in precedenza (ION-1) e pazienti cirrotici e non cirrotici che avevano fallito una precedente terapia con un regime a base di Interferone, ivi inclusi regimi contenenti un inibitore della proteasi dell'HCV (ION-2).

L'endpoint primario di ogni studio era una SVR 12 settimane dopo il completamento della terapia. I pazienti che raggiungevano una SVR12 erano considerati guariti dall'HCV. In questi studi, la Ribavirina non ha dimostrato di aumentare i tassi di risposta, mentre la combinazione Ledipasvir/Sofosbuvir ha mostrato tassi elevati di SVR12 (fino al 99%), sia nei pazienti naïve, che nei pazienti trattati precedentemente con altre terapie. I tassi di risposta virologica sono stati sovrapponibili nei sottogruppi di pazienti analizzati, inclusi quelli con fattori prognostici negativi (Sit. 9).

L'azione combinata dei due farmaci consente una rapida inibizione della replicazione virale che si traduce, nell'eradicazione dell'infezione nella quasi totalità dei pazienti (Sit. 7). Questa nuova combinazione incarna l'ideale evoluzione della terapia anti HCV riunendo semplicità di assunzione, tollerabilità ed efficacia.

Come tutti i medicinali, questo farmaco provoca degli effetti indesiderati (Tabella 13), ma moderati, come cefalea e affaticamento.

Classificazione per sistemi e organi	Harvoni
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Molto comune	cefalea
<i>Patologie sistemiche:</i>	
Molto comune	affaticamento

Tabella 13 – Reazioni avverse al farmaco riscontrate con Harvoni. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) o molto raro ($< 1/10.000$) (Sit. 11).

In vitro, Ledipasvir ha manifestato le mutazioni Q30E e Y93H sulla polimerasi NS5A in pazienti con il genotipo 1a e solo Y93H con il genotipo 1b; questi polimorfismi conferiscono una ridotta sensibilità al Ledipasvir ad elevati livelli. Il Ledipasvir non sembra avere nessuna attività contro la mutazione S282T, cosa che, invece, possiede il Sofosbuvir. La sostituzione S282T causa una ridotta sensibilità al Sofosbuvir da 2 a 18 volte maggiore nei pazienti con tale polimorfismo (Sit. 9).

Viekirax® (Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir) + Exviera® (Dasabuvir)

Viekirax® è un'associazione preconstituita che comprende un inibitore della proteasi NS3/4A boosterato con Ritonavir (Paritaprevir/R) + un inibitore di NS5A (Ombitasvir) assemblati in una unica compressa (Fig. 17). Le quantità di principio attivo sono: 12,5 mg di Ombitasvir (OMB), 75 mg di Paritaprevir (PAR) e 50 mg di Ritonavir (RTN) e la dose è 2 compresse al giorno in unica somministrazione al pasto. Ritonavir è un potente inibitore dell'enzima CYP3A4 e serve ad aumentare le concentrazioni di Paritaprevir (47).

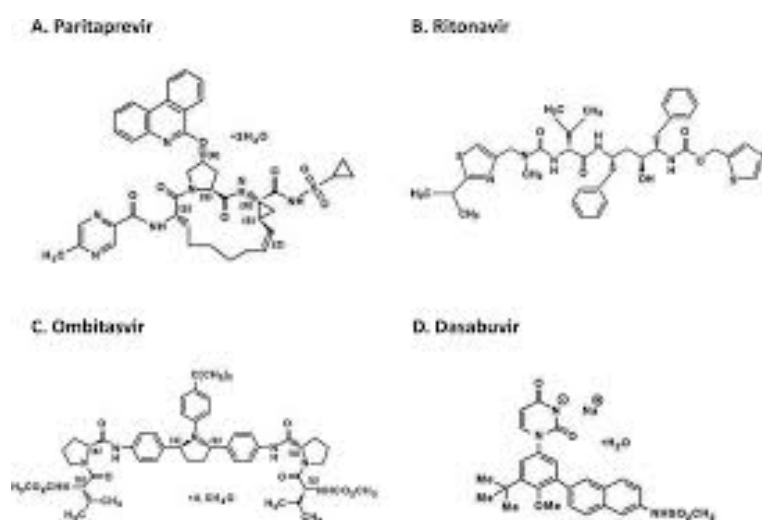


Fig. 17 – Molecole di Paritaprevir/Ritonavir/Ombitasvir + Dasabuvir (Sit. 3).

Il principio attivo di **Exviera®**, Dasabuvir (DAS), invece, agisce bloccando l'enzima polimerasi NS5B, il quale è indispensabile per la moltiplicazione del virus (Fig. 18). Tale azione interrompe la sua replicazione e l'infezione di nuove cellule. Dasabuvir è attivo solo sul genotipo 1a e 1b ed è somministrato alla dose di 250 mg due volte al giorno.



Fig. 18 – Targets di Exviera® e Viekirax® (Sit. 3).

Il 19 Dicembre 2014 la FDA ha approvato l'associazione OMB-PAR-RTN + DAS nella formulazione combinata *Viekira Pak* per il trattamento di pazienti adulti con epatite C genotipo 1, inclusi i pazienti con cirrosi compensata e coloro che avevano già fallito trattamenti precedenti (Sit. 7). Il comitato dell'Agenzia per i medicinali per uso umano (CHMP) ha raccomandato la sua approvazione e il 15 gennaio 2015 la Commissione europea ha rilasciato la sua autorizzazione all'immissione in commercio, valida in tutta Europa (Sit. 5).

Nei sei studi principali, che hanno coinvolto circa 2300 pazienti, il virus è stato eliminato dal sangue, nel 96% e 100 % dei pazienti con e senza cirrosi dopo 12 settimane di trattamento e nel 93 % e 100 % dei pazienti con e senza cirrosi dopo 24 settimane di trattamento (48) (Tabella 14). Nel corso di questi studi, l'aggiunta di Ribavirina alla terapia con Exviera e Viekirax ha contribuito ad aumentare il tasso di eliminazione nei soggetti con cirrosi. Il tasso di eliminazione è stato particolarmente alto (quasi il 100 %) nei pazienti con infezione di genotipo 1b (Sit. 9).

Studio	Numero di soggetti trattati	Genotipo (GT) HCV	Riassunto del disegno sperimentale
<i>Soggetti naïve alla terapia, senza cirrosi</i>			
SAPPHIRE I	631	GT1	Braccio A: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ RBV Braccio B: Placebo
PEARL III	419	GT1a	Braccio A: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ RBV Braccio B: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1b	Braccio A: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ RBV Braccio B: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
<i>Soggetti già trattati con peginterferone + ribavirina, senza cirrosi</i>			
SAPPHIRE II	394	GT1	Braccio A: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ RBV Braccio B: Placebo
PEARL II (in aperto)	179	GT1b	Braccio A: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ RBV Braccio B: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
<i>Soggetti naïve alla terapia e già trattati con peginterferone + ribavirina, con cirrosi compensata</i>			
TURQUOISE II (in aperto)	380	GT1	Braccio A: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ RBV (12 settimane) Braccio B: Exviera e ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ RBV (24 settimane)

Tabella 14 – Studi multicentrici globali, randomizzati, di fase III, con Exviera e Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir con o senza Ribavirina (RBV) (Sit. 8).

In Italia l'associazione è stata autorizzata a maggio 2015 per i genotipi 1 e 4 con la seguente indicazione:

Popolazione di pazienti	Trattamento	Durata
Genotipo 1b senza cirrosi	ombitasvir + paritaprevir + ritonavir + dasabuvir (triplice terapia, 3D)	12 settimane
Genotipo 1b con cirrosi compensata	ombitasvir + paritaprevir + ritonavir + dasabuvir + ribavirina (triplice terapia, 3D)	12 settimane
Genotipo 1a senza cirrosi	ombitasvir + paritaprevir + ritonavir + dasabuvir + ribavirina (triplice terapia, 3D)	12 settimane
Genotipo 1a con cirrosi compensata	ombitasvir + paritaprevir + ritonavir + dasabuvir + ribavirina (triplice terapia, 3D)	24 settimane
Genotipo 4 senza cirrosi	ombitasvir + paritaprevir + ritonavir + ribavirina (duplice terapia, 2D)	12 settimane
Genotipo 4 con cirrosi compensata	ombitasvir + paritaprevir + ritonavir + ribavirina (duplice terapia, 2D)	24 settimane

Tabella 15 – Medicinali raccomandati in associazione e durata del trattamento con Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir in base alla popolazione di pazienti (Sit. 12).

La durata del trattamento può variare in funzione del genotipo virale e delle caratteristiche del paziente, ovvero del grado di malattia e/o con patologie esistenti; la RBV è raccomandata in tutti i casi ad eccezione dell'infezione da genotipo 1b in assenza di cirrosi; nel genotipo 4 lo schema terapeutico previsto è l'associazione OMB-PAR-RTN+RBV per 12 settimane nei pazienti senza cirrosi e per 24 nei cirrotici (Tabella 15).

Il trattamento è controindicato per chi è affetto da scompenso epatico ed è in terapia con farmaci che dipendono strettamente dal CYP3A, nei pazienti che utilizzano forti induttori del CYP3A o induttori e inibitori di CYP2C8 e che hanno una nota ipersensibilità al RTN (Sit. 7). Per tale motivo è sconsigliata questa associazione a chi deve essere sottoposto a trapianto.

Recentemente, AIFA, ha reso noto, in un comunicato, che la terapia con Ombitasvir-Paritaprevir-Ritonavir può causare severi effetti collaterali (ad esempio grave scompenso epatico) in soggetti con malattia epatica avanzata. Pertanto tale trattamento è attualmente controindicato nei casi con cirrosi epatica scompensata (1b) (Sit. 5).

Per quanto riguarda la sicurezza, nonostante siano stati riferiti incrementi degli enzimi epatici nei soggetti trattati con Exviera in associazione a Viekirax e Ribavirina, in generale, gli effetti indesiderati, osservati in questa combinazione, sono stati ben tollerati.

Gli effetti indesiderati più comunemente riscontrati, con la terapia 3D, sono: spossatezza, nausea, prurito, rash cutaneo, insonnia ed astenia (Sit. 7) (Tabella 16).

Frekuensi	Viekirax + Exviera + Ribavirina* N = 2044	Viekirax + Exviera N = 588
<i>Disturbi del sistema emolinfopoietico</i>		
Comune	Anemia	
<i>Disturbi psichiatrici</i>		
Molto comune	Insonnia	
<i>Disturbi gastrointestinali</i>		
Molto comune	Nausea	
<i>Disturbi della cute e del tessuto sottocutaneo</i>		
Molto comune	Prurito	
Comune		Prurito
<i>Disturbi generali e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
Molto comune	Astenia	
	Affaticamento	

Tabella 16 – Reazioni avverse riscontrate con Exviera in associazione con Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir o ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e ribavirina

L'azienda produttrice ha individuato 26 casi di scompenso epatico ed insufficienza epatica, in pazienti trattati con Viekirax ed Exviera, con o senza Ribavirina, segnalati a livello mondiale dopo la commercializzazione. Tali casi sono stati valutati da un gruppo di esperti epatologi indipendenti come “possibilmente” o “probabilmente” correlati al regime terapeutico (Sit. 5).

Di questi 26 casi, 10 hanno avuto esiti gravi, ossia, trapianto di fegato o decesso, e questi gravi esiti sono stati riportati, per la maggior parte, in pazienti con evidenze di cirrosi avanzata.

L'altro aspetto da considerare sono le mutazioni che sono state osservate in tutti e tre i principali bersagli farmacologici NS3, NS5A e NS5B nei genotipi 1a e 1b. Non sono ancora del tutto noti i polimorfismi associati a questi farmaci, ma per chi sviluppa fallimento virologico e resistenza in trattamento, l'impatto sulla successiva terapia con altri inibitori, NS3/4A, NS5A o NS5B, rimane sconosciuto.

Il farmaco Ritonavir, inoltre, ha attività contro la proteasi del virus HIV di conseguenza tutti i pazienti co-infetti dovrebbero avere piena soppressione dei livelli di HIV-RNA durante la terapia con Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir e Dasabuvir (Sit. 9).

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE

Prima di iniziare una terapia con qualsiasi tipo di DAAs, devono essere considerate le potenziali interazioni farmacologiche imputabili a prescrizione, incluse quelle con farmaci da banco e preparazioni a base di erbe. È necessario avere una buona conoscenza del metabolismo di tutti i medicinali coinvolti e una buona competenza dei sistemi implicati in tali processi.

Vi sono numerosi farmaci che possono interferire con gli antivirali diretti riducendone l'efficacia o potenziandone la tossicità; tra questi abbiamo gli induttori della **P-glicoproteina 1 (P-gp)** nell'intestino e del citocromo CYP3A4:

- **ANTIMICOBATTERICI** (Rifabutina, Rifampicina, Rifapentina),
- **ANTICONVULSIVI** (Carbamazepina, Fenitoina, Fenobarbital, Oxcarbazepina),
- **ANALETICI** (Modafinil).

Tali farmaci possono ridurre significativamente la concentrazione plasmatica dei DAAs, con conseguente ridotto effetto terapeutico. L'**Erba di S. Giovanni**, (*Hypericum perforatum*), nota per le sue proprietà antidepressive, è altamente sconsigliata in associazione, in quanto è un prodotto erboristico capace di indurre la P-gp (Sit. 7).

I farmaci inibitori, invece, che bloccano la P-gp, il citocromo CYP3A4, il CYP2C8, l'OATP1B1 e/o la proteina di resistenza del tumore mammario (breast cancer resistance protein, BCRP) possono aumentare la loro esposizione plasmatica causando così interazioni importanti e possibili effetti collaterali severi (Sit. 9).

Un inibitore del CYP2C8 e del OATP1B1 è il Gemfibrozil, mentre gli inibitori del CYP3A4 sono: Cobicistat, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, Itraconazolo, Ketoconazolo, Voriconazolo, Claritromicina, Telitromicina, Conivaptan. Il Gemfibrozil non può essere somministrato con il Simeprevir e la Rosuvastatina (Crestor) non deve essere somministrata in associazione a Harvoni (Sit. 8).

Il Ritonavir, anch'esso, inibitore e substrato del CYP3A4, viene utilizzato per aumentare la potenza e consentire una dose unica giornaliera di PTV.

Gli antivirali ad azione diretta possono, a loro volta, essere inibitori del trasportatore della glicoproteina P-gp, della proteina di resistenza della BCRP, del OATP1B1, di OCT1, del CYP1A2 e del CYP3A4 a livello intestinale, di

conseguenza se vengono somministrati farmaci, substrati di questi trasportatori, si ha un aumento delle concentrazioni plasmatiche di tali sostanze. I medicinali con stretto indice terapeutico che vengono metabolizzati da questi isoenzimi devono essere utilizzati con cautela e monitorati con attenzione, in quanto potrebbero aumentare o prolungare il loro effetto terapeutico e le reazioni avverse (Sit. 7).

Sofosbuvir e il suo metabolita, GS-331007, non sono inibitori di P-gp e BCRP, di conseguenza non provocano alcun aumento dell'esposizione ai medicinali che costituiscono substrati di questi trasportatori.

Ledipasvir è un debole induttore di enzimi metabolizzanti come il CYP3A4, CYP2C e UGT1A1. I composti che sono substrati di tali enzimi possono presentare concentrazioni plasmatiche ridotte quando somministrati in associazione con l'antivirale. Anche Daclatasvir è un induttore molto debole del citocromo CYP3A4 e ha causato una riduzione del 13% dell'esposizione a Midazolam. Tuttavia, poichè si tratta di un effetto limitato, non è necessario l'aggiustamento della dose di substrati del citocromo CYP3A4 in somministrazione concomitante.

I medicinali la cui eliminazione è altamente dipendente dal CYP3A e per i quali elevati livelli plasmatici sono associati a eventi gravi non devono essere co-somministrati con Viekirax. Alcuni esempi di tali medicinali, substrati del CYP3A4 sono: Alfuzosina cloridrato, Amiodarone, Astemizolo, Terfenadina, Cisapride, colchicina in pazienti con insufficienza renale o epatica, Ergotamina, Diidroergotamina, Ergonovina, Metilergometrina, Acido fusidico, Lovastatina, Simvastatina, Atorvastatina, Midazolam per uso orale, Triazolam, Pimozide, Quetiapina, chinidina, Salmeterolo, Sildenafil (quando utilizzato per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare), Ticagrelor (Sit.7).

Nei mesi scorsi, le due principali autorità regolatorie mondiali, FDA ed EMA, hanno pubblicato un importante avviso di sicurezza riguardante il rischio di casi gravi di bradicardia, dovuti all'interazione farmacologica tra varie combinazioni di nuovi farmaci anti-HCV e l'antiaritmico Amiodarone. Durante le routinarie attività di controllo delle segnalazioni spontanee di sospette reazioni avverse da farmaci inviate alle autorità regolatorie, sono stati segnalati casi probabili di bradicardia sintomatica in pazienti in trattamento contemporaneo con l'associazione Amiodarone + DAAs (Sit. 5).

Le recenti raccomandazioni di AIFA, ai fini della riduzione del rischio di insorgenza di queste gravi reazioni avverse, concordano nel raccomandare di non

prescrivere Amiodarone in pazienti trattati con farmaci anti-HCV, qualora sia possibile utilizzare altro idoneo antiaritmico; nel caso fosse necessario prescrivere Amiodarone, è necessario porre il paziente sotto stretto monitoraggio (le prime 48 ore preferibilmente in ospedale). Tenuto conto della lunga emivita dell'Amiodarone (da 20 a 100 giorni su base individuale, da scheda tecnica Cordarone® compresse 200 mg, giugno 2013), si raccomanda di monitorare i pazienti in trattamento antivirale che abbiano interrotto la terapia con Amiodarone anche alcuni mesi addietro.

I medici prescrittori devono inoltre avvisare i propri pazienti in trattamento concomitante di contattarli immediatamente o di recarsi in ospedale nel caso insorgano sintomi come stanchezza, debolezza, sensazione di svenimento, respiro corto, dolore toracico, confusione.

Al momento, il meccanismo di questa potenziale interazione farmacologica non è noto e non è possibile stimarne l'incidenza, poiché non si conosce il numero di pazienti in trattamento con Amiodarone che ricevano anche le nuove terapie farmacologiche anti-HCV. Sono in corso ulteriori approfondimenti sui casi e l'aggiornamento delle schede tecniche dei medicinali interessati (Sit. 5).

Disporre di farmaci con poche interazioni farmacologiche aiuta molto nell'ottenimento del miglior risultato possibile, nel contesto di una tossicità contenuta o addirittura assente.

VANTAGGI DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA INNOVATIVA

L'introduzione in terapia dei nuovi DAAs presenta numerosi vantaggi rispetto ai vecchi protocolli terapeutici:

- ✓ Aumento della percentuale di risposta virologica e quindi di guarigione completa (>90%),
- ✓ Minori effetti indesiderati,
- ✓ Somministrazione orale,
- ✓ Riduzione della durata della terapia da 6-12 mesi a 3-6 mesi,
- ✓ Maggiore compliance da parte del paziente.

NORMATIVA DI RIFERIMENTO NAZIONALE E REGIONALE (TOSCANA)

- **Legge di stabilità 2015** (Sit. 12);
- **Delibera della Giunta Regionale n. 647 del 18-05-2015** (Sit. 13);
- **Delibera del Direttore Generale n. 180 del 27 maggio 2015** (Sit. 13).

Con la Legge di stabilità 2015 è stato stanziato il “Fondo Farmaci Innovativi”: 500 milioni per biennio, per tutti i farmaci innovativi, non solo per i farmaci per HCV. Questo fondo ha previsto un sistema “a rimborso” per le Regioni di conseguenza esse sono costrette ad anticipare il prezzo d’acquisto per qualsiasi farmaco innovativo. Il Fondo sarà coperto da un contributo statale di 100 milioni di euro per l’anno 2015 e da una quota delle risorse destinate alla realizzazione di specifici obiettivi del Piano Sanitario Nazionale, per un importo pari a 400 milioni di euro per l’anno 2015 e 500 milioni di euro per il 2016. Inoltre, il comma 595 prevede che, se il fatturato derivante dalla commercializzazione di un farmaco innovativo è superiore a 300 milioni di euro, la quota dello sfioramento imputabile al superamento del fondo aggiuntivo resta in misura pari al 20% a carico dell’azienda titolare di AIC. Ma l’aspetto più impegnativo è forse un altro: il monitoraggio di come questi soldi verranno gestiti dalle Regioni, che dovrebbero portare al contenimento della spesa sanitaria territoriale e ospedaliera (commi 593-598). E’ importante sottolineare che queste risorse non sono destinate esclusivamente all’acquisto dei farmaci per la cura dell’epatite C, ma per tutti i farmaci che hanno il riconoscimento del requisito di innovatività. Di fatto solo 100 milioni sono “soldi in più”, rispetto al passato; i restanti 900 su due anni sono fondi che sono stati sottratti ad altre aree di assistenza e finalizzati ai farmaci innovativi.

Nel modo di affrontare l’introduzione di questa innovazione nel Paese, si coglie che è stata trattata come un costo o “voce di spesa” per il Servizio Sanitario Nazionale e regionale, piuttosto che come investimento a medio-lungo termine che impatterebbe positivamente a livello sanitario e sociale. Si potrebbe arrivare all’eradicazione del virus HCV con un impatto sulla salute generale e sul SSN pubblico.

Di questo avviso è la Regione Toscana che, con delibera del Direttore Generale n. 180 del 27 maggio 2015, ha deciso di assicurare l'erogazione gratuita dei farmaci a tutti i malati di HCV, a prescindere dal grado di fibrosi, estendendo così l’accesso

alle cure anche a quelli meno gravi che non rientrano nei criteri determinati dall'AIFA. La Toscana ritiene necessario garantire a tutti gli assistiti l'accesso gratuito alla terapia farmacologica per la cura dell'epatite C.

Secondo quanto reso noto dalla Regione, si stima che i pazienti infetti potenzialmente trattabili con DAAs siano 26.224 (rilevato nel database regionale con codice di esenzione 016), pari allo 0,7% di tutta la popolazione residente. Prevedendo cicli di trattamento di circa 30mila euro a paziente, la spesa per circa 26.000 pazienti assommerebbe a 780 milioni di euro, cifra relativamente alta per le casse regionali. In realtà la spesa che dovrebbe essere sostenuta nel triennio 2015-2017 è stata valutata in 60 milioni di euro (10 milioni nel 2015, 25 nel 2016, 25 nel 2017).

La Delibera **della Giunta Regionale n. 647 del 18-05-2015** incarica l'Estar (Ente di supporto tecnico amministrativo regionale) di mettere in atto immediatamente le necessarie procedure pubbliche di affidamento delle terapie farmacologiche secondo le schede di trattamento suggerite dall'European Association for the Study of the Liver (EASL), per il seguente numero di pazienti trattabili:

§ Genotipo 1 – Epatite cronica senza cirrosi, numero pazienti trattabili = 11.930	
Scheda di trattamento	periodo di trattamento
- Sofosbuvir + Ledipasvir	12 settimane
- Paritaprevir + Ombitasvir+Dasabuvir+Ritonavir	12 settimane
- Sofosbuvir + Simeprevir	12 settimane
- Sofosbuvir + Daclatasvir	12 settimane
§ Genotipo 2 – Epatite cronica senza cirrosi, numero pazienti trattabili = 2.753	
Scheda di trattamento	periodo di trattamento
- Sofosbuvir	12 settimane
- Sofosbuvir + Daclatasvir	12 settimane
§ Genotipo 3 – Epatite cronica senza cirrosi, numero pazienti trattabili = 2.202	
Scheda di trattamento	periodo di trattamento
- Sofosbuvir	24 settimane
- Sofosbuvir + Daclatasvir	12 settimane
§ Genotipo 4 – Epatite cronica senza cirrosi, numero pazienti trattabili = 1.468	
Scheda di trattamento	periodo di trattamento
- Sofosbuvir + Ledipasvir	12 settimane
- Paritaprevir + Ombitasvir + Ritonavir	12 settimane
- Sofosbuvir + Simeprevir	12 settimane
- Sofosbuvir + Daclatasvir	12 settimane

Tabella 17 - terapie farmacologiche secondo le schede di trattamento suggerite dall'European Association for the Study of the Liver (EASL) (Sit. 13).

Bloccare la progressione del danno epatico in uno stadio precoce risolve definitivamente la malattia, riduce il rischio di diffusione ed evita tutte le spese derivanti dal trattamento della malattia.

La scelta del progetto nazionale di trattare farmacologicamente solo i pazienti più gravi (circa 18.000 persone) avrebbe escluso una buona percentuale di pazienti toscani meno gravi affetti da questa patologia; da ciò scaturisce la scelta, nella **Delibera del Direttore Generale n. 180 del 27 maggio 2015 (DGRT n°180)**, di erogare il farmaco gratuitamente a tutti. Secondo le indicazioni della Commissione Terapeutica Regionale, contenute in un documento approvato il 4 maggio 2015, i nuovi farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) costituiscono un'innovazione assoluta in ambito medico, perché garantiscono il massimo beneficio della cura in un breve arco di tempo. Sono capaci di bloccare la progressione del danno epatico in uno stadio avanzato, eradicando l'infezione in oltre il 90% dei pazienti trattati con impatto positivo sulla morbilità e la mortalità associate all'infezione.

Gli effetti collaterali derivanti dal loro impiego è scarso o nullo; la terapia deve essere iniziata prima possibile, in quanto il trattamento tardivo, quando la malattia è già evoluta in cirrosi epatica, riduce, ma non annulla alcune complicanze, tra le quali il tumore al fegato. Nei pazienti responder si assiste a completa guarigione, con conseguente riduzione del rischio di diffusione della malattia e di tutti i costi sanitari generati dalle necessità assistenziali derivanti dall'evoluzione della malattia stessa e dalle co-morbilità correlate. La delibera, inoltre, indica quali sono i centri autorizzati alla prescrizione di questi farmaci.

La delibera della Regione Toscana (DGRT n°180/2015) ha subito fatto scattare l'allarme di AIFA, che ha richiamato a una maggiore responsabilità nella comunicazione su temi riguardanti la salute pubblica e a non creare false illusioni nei malati. Le ragioni economiche, purtroppo, stanno determinando una difficoltà di accesso ai nuovi farmaci anche per quelle persone che hanno pieno diritto ad iniziare la terapia, di conseguenza il direttore dell'Agenzia del Farmaco, Luca Pani, ha invitato le Regioni ad “una maggiore attenzione e responsabilità nella comunicazione su temi di salute pubblica particolarmente delicati che riguardano migliaia di malati, come quello dei nuovi farmaci per il trattamento dell'epatite C”.

CENTRI AUTORIZZATI ALLA PRESCRIZIONE

I farmaci DAAs vengono prescritti in 16 centri autorizzati dalla Regione Toscana; tra questi il reparto di Malattie Infettive dell'Ospedale S. Donato di Arezzo (Tabella 18). Ogni struttura deve indicare, nome, cognome e codice fiscale dei medici abilitati alle prescrizioni dei piani terapeutici al fine di evitare che il numero dei sanitari coinvolti sia superiore all'effettiva necessità. Il numero dei medici prescrittori non dovrebbe essere superiore a tre/quattro per centro. I centri devono inviare mensilmente ai propri Direttori Generali e al Gruppo di Lavoro un report contenente il numero dei pazienti ammessi al trattamento per monitorare con attenzione le prescrizioni dei farmaci. I farmaci vengono dispensati dalla Farmacia Ospedaliera o punto di continuità del centro prescrittore al fine di verificare la corretta compilazione della scheda e provvedere allo scarico nel registro AIFA, considerato l'elevato costo e i possibili usi impropri che ne potrebbero derivare.

AZIENDA	CENTRO	RESPONSABILE
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi	U.O. Gastroenterologia	Dott. Paolo Forte
	U.O. Malattie Infettive e Tropicali	Dott. Dario Bartolozzi
	U.O. Medicina Interna ed Epatologia	Dott.ssa Anna Linda Zignegno
Azienda USL 10 Firenze OSMA	U.O. Malattie Infettive	Dott. Francesco Mazzotta
Azienda USL 3 Pistoia	U.O. Medicina Interna	Dott. Massimo Giusti
Azienda USL 4 Prato	U.O. Malattie Infettive	Dott.ssa Donatella Aquilini
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana	U.O. Epatologia	Dott.ssa Maurizia Rossana Brunetto
	U.O. Chirurgia Epatica e Trapianti di Fegato	Dott. Filippini
	U.O. Gastroenterologia	Dott. Sacco
	U.O. Malattie Infettive	Dott. Francesco Menichetti
Azienda USL 2 Lucca	U.O. Malattie Infettive ed Epatologia	Dott. Sauro Luchi
Azienda USL 6 Livorno	U.O. Malattie Infettive	Dott. Spartaco Sani
Azienda Ospedaliera Universitaria Senese	U.O. Malattie Infettive ed Epatologia	Dott. Paolo Almi
	U.O. Malattie Infettive	Dott. Andrea De Luca
Azienda USL 8 Arezzo	U.O. Malattie Infettive	Dott. Danilo Tacconi
Azienda USL 9 Grosseto	U.O. Malattie Infettive	Dott.ssa Cesira Nencioni

Tabella 18 – Centri abilitati alla prescrizione (Sit. 13)

PROGETTO TOSCANO: pianificazione di un programma per il controllo dell'epatite C cronica.

Le premesse fino ad ora discusse e le raccomandazioni internazionali costituiscono il razionale scientifico al progetto Toscano mirato ad eradicare l'epatite cronica C. A queste si aggiungono motivazioni di ordine clinico ed etico che impongono di offrire la stessa opportunità di guarigione prima dello sviluppo delle più gravi e irreversibili conseguenze di malattia a tutte le persone affette da HCV cronica: al momento attuale in Italia rimangono, infatti, esclusi dalla rimborsabilità e quindi dal trattamento IFN-free pazienti con elevato rischio evolutivo (co-infetti HCV-HBV; con co-fattori di danno epatico, es. NASH, CBP; fibrosi epatica in evoluzione F2) o con quadri clinici complessi (manifestazioni immuno-reumatologiche o dermatologiche HCV-correlate). L'esclusione dal trattamento di questi malati ha generato il grave disagio etico di dover negare il trattamento a molti pazienti che potrebbero vedere modificata la sorte della loro malattia e guarire definitivamente anziché correre il rischio della progressione per un accesso tardivo alla cura. Se dal punto di vista clinico tutte le evidenze sono a favore del trattamento del soggetto con infezione attiva da HCV, in particolare nel paziente con epatite cronica non evoluta (per il beneficio in termini di guarigione della malattia epatica e di miglioramento della qualità di vita) mancano evidenze che il trattamento di tutti i pazienti riduca efficacemente i costi sanitari e sociali a medio e lungo termine e garantisca un reale controllo/eradicazione dell'infezione (Sit. 13). Il progetto toscano vuole innanzitutto rispondere al bisogno di cura di tutti i pazienti con infezione attiva da HCV e contemporaneamente:

1. verificare nella pratica clinica l'efficacia e la sicurezza dei nuovi regimi terapeutici IFNFree;
2. valutare l'impatto del trattamento sui costi sanitari a breve e medio termine. Le conseguenze attese sono un impatto sulla salute dei pazienti (evitando decessi, epatocarcinomi, trapianti. ecc....) e una riduzione dei costi diretti e indiretti indotti dall'infezione da HCV;
3. valutare l'impatto del trattamento sull'epidemiologia dell'infezione da HCV nella regione, grazie a studi mirati a definire la reale prevalenza e caratteristiche clinico-epidemiologiche dell'infezione e sulla base di tali dati, se necessario, rimodulare il tipo di intervento previsto.

Il progetto è finalizzato al trattamento di tutti i soggetti con Epatite cronica C residenti in Toscana (compresi i casi incidenti di infezione recentemente cronicizzata a seguito di infezione primaria) con malattia di fegato meno avanzata, mentre i pazienti che soddisfano i 7 criteri recentemente identificati dall'AIFA (pazienti con Cirrosi, Fibrosi avanzata F3, con severe manifestazioni extraepatiche, in lista di attesa per trapianto di fegato o trapiantati di fegato o di altri organi) continueranno ad essere trattati nell'ambito del programma nazionale.

L'intervento terapeutico sarà articolato nell'arco di 3 anni e con la stima di trattamento di 5.000-7.000 pazienti l'anno: inizialmente saranno trattati i pazienti con malattia epatica più evolutiva o a maggior rischio di progressione (co-infetti HIV e HBV) o con manifestazioni extraepatiche più significative (pur non rientrando nel criterio III di AIFA) e soggetti maggiormente a rischio di contribuire alla diffusione dell'infezione (donne che vogliano iniziare gravidanza, emodializzati, tossicodipendenti, omosessuali con attività sessuale promiscua, carcerati) (Sit.13).

Lo sviluppo del progetto verrà monitorizzato, attraverso un data-base on-line che permetterà di avere un costante aggiornamento del numero dei pazienti in trattamento/trattati e della raccolta dei dati relativi a efficacia e sicurezza della terapia.

Per i pazienti con recidiva o non risposta al trattamento verrà prevista una terapia di salvataggio in base alle ragioni di non risposta (evidenza di scarsa risposta in corso di terapia, selezione di varianti resistenti) attuata secondo i tempi e le modalità più appropriate.

Parallelamente al progetto clinico verranno condotti:

- studi finalizzati a valutare il patient reported outcome, che permetteranno anche di valutare non solo la ricaduta in termini di percezione del paziente, ma anche di beneficio in ambito sociale e lavorativo.
- studi di modelling epidemiologico per valutare l'impatto del trattamento in termini di morbilità e mortalità fegato correlata e non, e in termini di prevalenza dell'infezione.

LE TERAPIE FARMACOLOGICHE E LA GESTIONE DEL PAZIENTE: dati dell'Azienda USL Toscana Area Vasta Sud Est di Arezzo (ex AUSL 8).

INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI DEL TRATTAMENTO ANTIVIRALE

Tutti i pazienti con epatite cronica C dovrebbero essere considerati candidati al trattamento antivirale. La decisione, se e quando iniziare la terapia, deve basarsi sull'equilibrio tra i vantaggi percepiti, i rischi del trattamento e l'adesione del paziente. I fattori da considerare sono la probabilità di SVR (risposta virologica sostenuta) o di progressione verso la malattia epatica avanzata senza eradicazione virale, la presenza di manifestazioni extra-epatiche connesse alla epatite C, la previsione di tollerabilità del paziente al trattamento e l'aspettativa di vita. Alla luce di questi problemi, deve essere considerato il tempestivo inizio del trattamento in alcuni sottogruppi di pazienti, soprattutto quelli con fibrosi avanzata epatica (F3 o F4 secondo la classificazione METAVIR [fibrosi confluyente o cirrosi]) (49). Questi pazienti sono a più alto rischio di complicanze HCV-correlate comprese insufficienza epatica e carcinoma epatico. Deve anche essere considerato il trattamento dei pazienti con lieve o moderata fibrosi (F1 o F2), perché la progressione verso stadi più avanzati è associata con un rischio ridotto di SVR. Infine, l'eradicazione virale nei pazienti a rischio di trasmissione dell'infezione (che continuano a condividere siringhe) può ridurre l'incidenza di nuove infezioni (50).

L'obiettivo di eradicazione della terapia HCV significa che coloro che raggiungono la SVR prima dello sviluppo di una cirrosi non hanno bisogno di lungo periodo di follow-up. Ci sono ulteriori vantaggi verso la SVR oltre alla prevenzione delle complicanze, tra cui il miglioramento della qualità della vita (51) e una riduzione della mortalità (52). I pazienti con manifestazioni extraepatiche dell'epatite cronica C, comprese vasculite crioglobulinemica, porfiria cutanea tarda e glomerulonefrite dovrebbero essere arruolati al trattamento a prescindere dalla gravità della malattia epatica, perché queste condizioni di solito rispondono all'eradicazione virale (53).

Le controindicazioni ai regimi solo orali, recentemente approvati, sono decisamente rare.

MODALITA' DI ARRUOLAMENTO ALLA TERAPIA

Nel reparto di Malattie Infettive dell'Azienda USL Toscana Area Vasta Sud Est di Arezzo, da febbraio 2015 a giugno 2016, sono stati arruolati alle nuove terapie farmacologiche, 157 pazienti affetti da Epatite C cronica.

Per quanto riguarda i criteri di arruolamento, AIFA ha pubblicato il nuovo Algoritmo, aggiornato a luglio 2015, per la prescrizione dei farmaci per l'Epatite C (Sit 5). L'Algoritmo è stato realizzato in collaborazione con l'Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (AISF). Si tratta di una nuova Piattaforma AIFA, disponibile ad accesso libero nella sezione "Percorsi Decisionali sui Farmaci", in grado di indicare il percorso logico ottimale per la definizione della terapia personalizzata per il trattamento di questa patologia. Considerata l'eccezionale diffusione della malattia nel nostro Paese e l'elevato impatto dei costi dei farmaci ad azione antivirale diretta (DAA) di nuova generazione sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN), è stato ritenuto necessario programmare un processo di modulazione di accesso alle nuove terapie che prevede in via prioritaria il trattamento dei pazienti in base ad un criterio di urgenza clinica, come definito dalla Commissione Tecnico Scientifica (CTS) dell'AIFA. In accordo con tutto ciò l'Algoritmo identifica la migliore terapia per i seguenti gruppi di pazienti:

- criterio 1. pazienti con cirrosi in classe di Child A o B e/o con HCC con risposta completa a terapie recettive chirurgiche o loco-regionali non candidabili a trapianto epatico e nei quali la malattia epatica sia determinante per la prognosi;
- criterio 2. pazienti con recidiva di epatite dopo trapianto di fegato con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente Ishak) o fibrosante colestatica. (Epatite ricorrente HCV-RNA positiva del fegato trapiantato in paziente stabile clinicamente e con livelli ottimali di immunosoppressione;
- criterio 3. pazienti con epatite cronica con gravi manifestazioni extra-epatiche HCV-correlate (sindrome crioglobulinemica con danno d'organo, sindromi linfoproliferative a cellule B);
- criterio 4. pazienti con epatite cronica con fibrosi METAVIR F3 (o corrispondente Ishak);
- criterio 5. pazienti in lista per trapianto di fegato con cirrosi MELD < 25 e/o con HCC all'interno dei criteri di Milano con la possibilità di un'attesa in lista di almeno 2 mesi;
- criterio 6. pazienti con epatite cronica dopo trapianto di organo solido (non fegato) o di midollo con fibrosi METAVIR ≥ 2 (o corrispondente Ishak);
- criterio 7. pazienti con epatite c cronica con fibrosi METAVIR F0-F2 (o corrispondente Ishak) (solo per Simeprevir).

Sulla base di questi criteri sono state suddivise le 160 terapie dei 157 pazienti arruolati dal reparto di Malattie Infettive dell'Ospedale S. Donato di Arezzo e sono state schematizzate nella tabella sottostante, riportando la stadiazione, il genotipo e il numero dei pazienti con lo schema terapeutico effettuato.

	Stadiazione	GENOTIPO	TERAPIA	Settimane	Pazienti	NOTE
Criterio 1	F4/CIRROSI	1a	LED/SOD + RIBA	12-set	2	trapiantato 1 decesso
			LED/SOD + RIBA	24-set	6	
			LED/SOD - RIBA	24-set	6	
			DAC+SOF+RIBA	12-set	1	
			DAC+SOF+RIBA	24-set	2	
			DAC+SOF-RIBA	24-set	1	
			OMB/PAR/RTV+DAS 24 + RIBA	24-set	5	
			SimSofR12	12-set	2	
	F1	1b	LED/SOD	24-set	1	
	F4/CIRROSI	1b	LED/SOD + RIBA	24-set	12	
			LED/SOD	24-set	7	
			LED/SOD + RIBA	12-set	7	
			DAC+SOF+RIBA	24-set	2	
			DAC+SOF	24-set	1	
			OMB/PAR/RTV+DAS 12 + RIBA	12-set	9	
			SimSofR12	12-set	7	
			SimSof12	12-set	4	
		2	DAC+SOF	12-set	2	
			SOF+RIBA 24	24-set	7	
		3	DAC+SOF+RIBA	24-set	19	
			SimSofR12	12-set	1	
			SOF+RIBA 12	12-set	1	
			SOF+RIBA 24	24-set	3	
		4	LED/SOD + RIBA	12-set	1	
			LED/SOD + RIBA	24-set	3	
			DAC+SOF+RIBA	12-set	1	
			DAC+SOF+RIBA	24-set	1	
			OMB/PAR/RTV+RIBA	24-set	1	
			SimSofR12	12-set	3	
Criterio 2	F2	1a	DAC+SOF+RIBA	24-set	1	trapiantato
Criterio 3	F2	1a	DAC+SOF	24-set	1	
	F1		SOF+RIBA 12	12-set	1	
	F3		SOF+RIBA 12	12-set	1	
Criterio 4	F3	1a	LED/SOD + RIBA	12-set	4	
			LED/SOD	12-set	1	
			DAC+SOF	24-set	1	
			OMB/PAR/RTV+DAS 12 + RIBA	12-set	2	
		1b	LED/SOD + RIBA	12-set	8	
			DAC+SOF+RIBA	24-set	2	
			OMB/PAR/RTV+DAS 12	12-set	3	
			SimSof12	12-set	1	
		2	SOF+RIBA 12	12-set	1	
		3	DAC+SOF+RIBA	12-set	2	
			DAC+SOF	12-set	1	
			DAC+SOF+RIBA	24-set	2	
			OMB/PAR/RTV+RIB	12-set	1	
			SOF+RIBA 12	12-set	1	
			SOF+RIBA 24	24-set	2	
			SOF+ PEG-IFN+ RIB 12	12-set	1	
Criterio 5	F4	1b	DAC+SOF	24-set	1	in lista trapianto
		3	SOF+RIBA 24	24-set	1	1 decesso
Criterio 7	F2	1a	SimPR24	24-set	2	
	F1	1b	SimPR24	24-set	1	

Tabella 19 – Suddivisione dei pazienti trattati in base ai criteri stabiliti da AIFA.

L'Algoritmo AIFA-AISF consente di armonizzare le più recenti evidenze scientifiche con l'appropriatezza prescrittiva e il rispetto della rimborsabilità

sostenibile a carico del SSN. Nell'Algoritmo vengono pertanto suggerite le opzioni terapeutiche ottimali per l'utilizzo dei vari farmaci, in conformità a quanto riportato nelle specifiche della scheda di monitoraggio. Il rispetto di tale appropriatezza non solo permette di massimizzare il beneficio clinico per il paziente, ma consente anche di liberare risorse per altre innovazioni farmacologiche allo scopo di riservare parte delle risorse a chi ne ha più bisogno. L'obiettivo finale di questo tipo di Algoritmi decisionali è quindi quello di fornire al clinico una "guida" il più possibile aggiornata e di facile utilizzo, allo scopo di valutare indicazioni e modalità di trattamento, utilizzando gli schemi terapeutici più vantaggiosi per il paziente.

Il giudizio sui vari schemi terapeutici viene espresso come "ottimale", "subottimale" o "sconsigliato" tenendo in considerazione il beneficio che arreca al paziente, valutando cioè l'efficacia, la durata del trattamento e gli effetti indesiderati. L'algoritmo può quindi guidare tra le opzioni disponibili e attualmente rimborsate, lasciando comunque libertà decisionale e piena responsabilità al medico.

I criteri, che definiscono scale di priorità per urgenza o efficienza clinica, tra i pazienti eleggibili (criteri AIFA) sono stati definiti nelle regioni dai cosiddetti "Tavoli tecnici", "Gruppi di lavoro" o "Commissioni". Tali gruppi sono costituiti, generalmente, da responsabili o dirigenti dei centri prescrittori, nonché da medici di varie specialità. In nessun caso è formalmente prevista la partecipazione di rappresentanti di cittadini o associazioni di pazienti di riferimento.

PAZIENTI TRATTATI

I 157 pazienti del reparto di Malattie Infettive dell'Ospedale di Arezzo sono così suddivisi: 114 maschi e 43 femmine, appartenenti al seguente paese di provenienza:

- ✓ Italia: 148 pazienti;
- ✓ Romania: 5 pazienti;
- ✓ Albania: 1 paziente;
- ✓ Marocco: 1 paziente;
- ✓ Pakistan: 1 paziente;
- ✓ Repubblica Domenicana: 1 paziente.

16 pazienti presentano una coinfezione con il virus dell'HIV, 3 sono affetti da epatocarcinoma, 2 hanno subito trapianto di fegato e 1 in lista d'attesa.

Dai dati inseriti nel portale di AIFA, la maggior parte dei 157 pazienti trattati con le nuove terapie, presenta un quadro di cirrosi severa (F4 + cirrosi = 116 pazienti), la restante parte presenta uno stato di fibrosi elevata (F3) (34 pazienti) seguita da pochi pazienti con fibrosi lieve e moderata (F1 e F2) (in totale 7 pazienti).

* F0:	nessuna fibrosi	0 pazienti;
* F1:	fibrosi lieve	3 pazienti;
* F2:	fibrosi moderata	4 pazienti;
* F3:	fibrosi severa	34 pazienti;
* F4:	cirrosi	73 pazienti;
* Cirrosi:		43 pazienti.

In totale i pazienti cirrotici sono 116 e tale dato è scaturito dalla somma dei pazienti con cirrosi e dei pazienti in F4. La differenza di inserimento nel portale di AIFA dipende dal modo di determinazione di questi due stadi.

La fibrosi epatica è un processo di cicatrizzazione che consiste nel deposito di tessuto fibroso che causa la distruzione del parenchima, il cui stadio evolutivo finale è la cirrosi, e può essere classificata, attraverso lo score METAVIR, in 5 stadi, F0 – F4 (49).

I 73 pazienti in F4 sono stati valutati al Fibroscan, di conseguenza la cirrosi deriva da una definizione ecografica in presenza di piastrinopenia o varici esofagee, i 43 pazienti con cirrosi conclamata sono, invece, stati valutati tramite biopsia epatica.

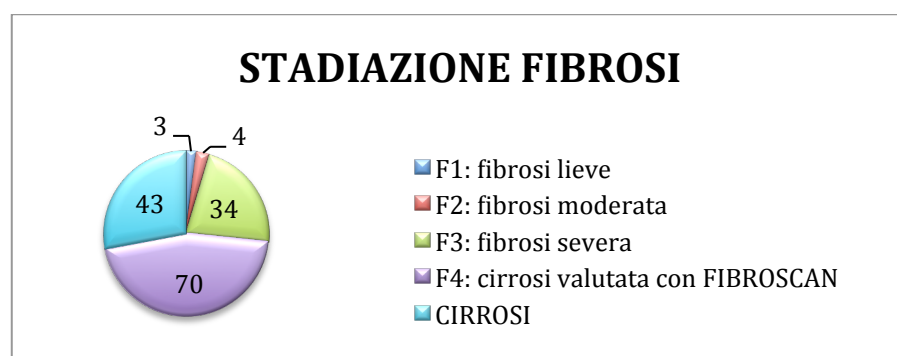


Fig. 19– Stadiazione della fibrosi.

I pazienti presi in considerazione per il trattamento con i nuovi farmaci possono essere così suddivisi (Tabella 20):

- “naïve” (pazienti che non hanno mai subito trattamenti, o perché non presentavano fino a questo momento nessun sintomo tale da essere trattati, o perché a causa di altre patologie concomitanti, erano incompatibili con i trattamenti fino ad ora esistenti) (61 pazienti)

- “trattati precedentemente”: sono pazienti già trattati che non hanno risposto alla terapia (inclusi i primi DAA, Incivo e Victrelis) e possono essere suddivisi in:
 - “null responder”: non hanno risposto al trattamento (34 pazienti);
 - “relapser”: hanno risposto in maniera favorevole al ciclo di terapia, però poi il virus è ricomparso (21 pazienti);
 - “partial responder”: hanno avuto una riduzione della viremia, ma non in maniera totale (37 pazienti);
- “altro”: non risultano dati sufficienti per classificare il paziente dopo il trattamento con PEG-IFN+RBV (7 pazienti).

	Pazienti Totali	Esito Trattamento Precedente	Terapia Effettuata	Genotipo	Pazienti	Totale
Pazienti naïve						61
Pazienti trattati precedentemente 92	12pz.	Partial responder	(PEG-IFN+RBV+IP prima generazione)	1a	1	3
				1b	2	
		NULL responder	(PEG-IFN+RBV+IP prima generazione)	1a	3	7
				1b	4	
		RELAPSER	(PEG-IFN+RBV+IP prima generazione)	1a	2	2
	80pz.	Partial responder	(PEG-IFN+RBV)	1a	5	33
				1b	15	
				2	3	
				3	6	
				4	4	
			(Sofosbuvir Simeprevir Ribavirina)	1b	1	1
		NULL responder	(PEG-IFN+RBV)	1a	6	27
				1b	12	
				2	2	
				3	3	
				4	4	
		RELAPSER	(PEG-IFN+RBV)	1a	2	19
				1b	6	
				3	8	
				4	1	
			(Sofosbuvir Ribavirina)	3	2	
Non risultano dati sufficienti per classificare il paziente dopo il trattamento con PEG-IFN+RBV	7 pz.				7	7
					Terapie complete	160

Tabella 20 – Suddivisione dei pazienti naïve o trattati precedentemente.

La ricerca del genotipo virale è un'indagine imprescindibile per impostare correttamente la terapia antivirale; infatti, a seconda del genotipo varia la strategia terapeutica da adottare ed il regime farmacologico da utilizzare.

La maggior parte dei pazienti trattati nel reparto di Malattie Infettive di Arezzo presenta genotipo 1b (65 pazienti), seguita dal genotipo 1a (37 pazienti), dal genotipo 3 (32 pazienti), dal genotipo 2 (12 pazienti) e dal genotipo 4 (11 pazienti) (Fig. 20).

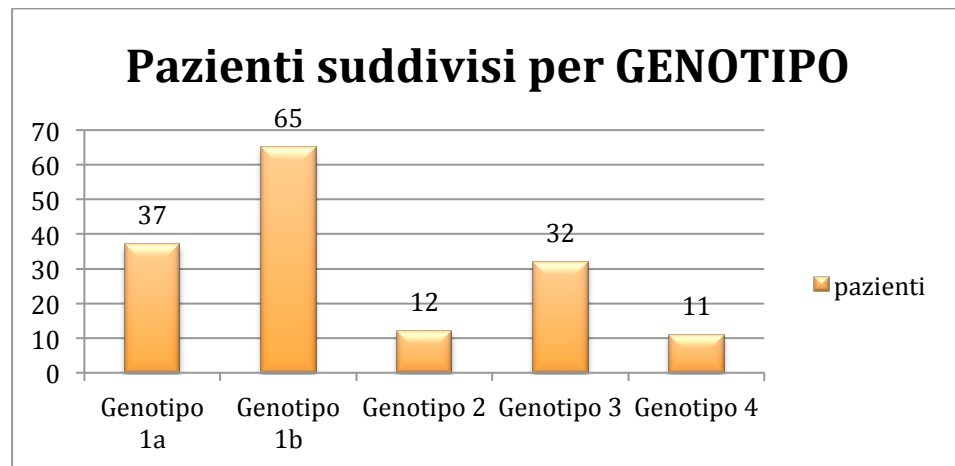


Fig. 20 – Pazienti suddivisi per genotipo.

La prescrizione dei nuovi farmaci DAA non prevede limiti di tempo, tuttavia nella scelta della terapia migliore, bisogna considerare che con l'innalzamento dell'età del paziente, aumenta anche la possibilità di patologie concomitanti e con esso l'uso di altri farmaci, di conseguenza anche le possibili interazioni, che vanno previste prima di arruolare il paziente al trattamento con i DAA. Occorre, quindi, un'attenta valutazione delle terapie già in atto ed eventualmente, dove possibile, sostituire i farmaci che possono interagire con quelli presi in considerazione per il trattamento dell'Epatite C. I pazienti arruolati (tra cui 47 sotto i 50 anni e il resto tra 50 e gli 85 anni) sono stati, quindi, analizzati singolarmente anche in base a queste ultime considerazioni e sono stati messi in terapia valutando eventuali comorbidità, derivanti o meno dal virus HCV (Fig. 21).

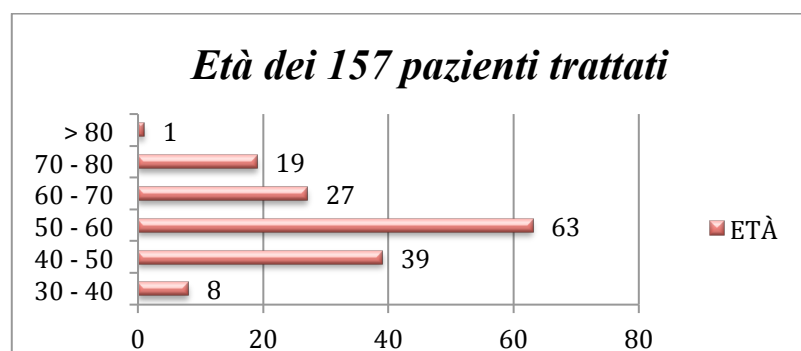


Fig. 21 – Pazienti suddivisi per età.

METODI PER UNA BUONA VALUTAZIONE FARMACOECONOMICA

Esistono quattro principali modelli di analisi farmacoeconomica (54):

1. **Analisi di minimizzazione dei costi** (o cost-minimization analysis o CMA): serve a determinare quale sia il trattamento più economico selezionandolo tra più alternative equi-efficaci aventi finalità terapeutiche simili.
2. **Analisi costo/efficacia** (o cost/effectiveness analysis o CEA): serve a calcolare il rapporto tra costo e beneficio (esprimendo il beneficio in unità cliniche o fisiche) nel confronto tra due o più trattamenti finalizzati al medesimo obiettivo terapeutico, ma aventi efficacia clinica differente.
3. **Analisi costo/beneficio** (o cost/benefit analysis o CBA): serve a calcolare il rapporto tra costo e beneficio (monetizzando sia il costo che il beneficio clinico); si esegue nel confronto tra due o più trattamenti finalizzati al medesimo scopo terapeutico e aventi efficacia clinica differente.
4. **Analisi costo/utilità** (o cost/utility analysis o CUA): serve a calcolare il rapporto tra costo e beneficio monetizzando il costo ed esprimendo il beneficio in unità cliniche che incorporano una stima della qualità della vita dei pazienti (i cosiddetti QALYs o quality-adjusted life years). Per i restanti aspetti, l'analisi costo/utilità possiede le stesse caratteristiche dell'analisi costo/efficacia.

L'analisi costo/efficacia è appropriata quando i benefici sono espressi in unità cliniche (es. anni di vita di sopravvivenza guadagnata), mentre l'analisi costo/beneficio è adatta a situazioni in cui anche i benefici sono convertiti in unità monetarie. Infine, l'analisi costo/utilità è applicabile quando il beneficio clinico include una stima della qualità della vita dei pazienti (es. QALYs). Dal punto di vista della complessità scientifica va osservato che, tra queste quattro metodologie, l'analisi di minimizzazione dei costi è, di gran lunga, quella più semplice, in quanto pone l'accento sul dato dei costi piuttosto che sui risultati clinici delle terapie, mentre le analisi basate sui QALYs guadagnati rappresentano il settore di maggior rilevanza della valutazione economica (Tabella 21).

RAPPORTO COSTO/EFFICACIA	Classificazione (valutazione qualitativa)	Valore del costo per QALY guadagnato
	Proibitivo	oltre 500mila euro
	Molto sfavorevole	Da 200mila a 500mila euro
	Sfavorevole	Da 100 a 200mila euro
	Tendenzialmente sfavorevole	Da 60mila a 100mila euro
	Elevato, ma accettabile	Attorno a 50-60mila euro
	Favorevole	tra 15 e 40mila euro
	Molto favorevole	Inferiore a 15mila euro

Tabella 21 – Rapporto Costo/efficacia calcolato con QALY guadagnati.

SCHEMI TERAPEUTICI APPROVATI

Gli schemi terapeutici riportati in Tabella 22 rappresentano le opzioni terapeutiche ottimali per l'utilizzo dei nuovi DAA nelle categorie non "trapiantologiche" (Criteri 1 – 3 – 4 per DAA e Criterio 7 per SMV), distinguendo il genotipo, per le quali è prevista la relativa rimborsabilità. Nel presente lavoro, per ogni opzione terapeutica è stato riportato il costo di una terapia completa (iva inclusa) calcolato sulla base dei prezzi comunicati ufficialmente dalle aziende farmaceutiche ed assegnato a ciascuna categoria e per ciascun genotipo i costi delle singole terapie aggiornati a febbraio 2016, individuando i regimi terapeutici con rapporto costo-opportunità favorevole e quelli con rapporto costo/opportunità sfavorevole. A parità di condizioni cliniche del paziente e di efficacia e sicurezza, dovrà essere scelto lo schema terapeutico che presenta un rapporto costo-opportunità favorevole al fine di garantire la massima accessibilità alle terapie. I costi dei vari cicli terapeutici si differenziano notevolmente (65).

Tipologia di paziente (Urgenza al trattamento)		Regime di trattamento	Costo stimato della terapia con DAA*
Cirrosi CHILD A (alta)	Genotipo 1	SOF/LDV + RBV per 12 settimane nei pazienti in grado di tollerare Ribavirina. Si può considerare anche di estendere questo schema a 24 settimane nel caso dei pazienti più difficili da trattare, in particolare se experienced; altrimenti SOF/LDV per 24 settimane. Indicato in caso di precedente fallimento a inibitore delle proteasi (PI) di prima o seconda generazione.	€ 44.800,00 Rapporto costo/opportunità favorevole.
		Regime 3D + RBV per 12 settimane nei genotipi 1b e per 24 settimane nei genotipi 1a: opzione terapeutica da considerare soprattutto in pazienti in classe A5 di CPT. Va considerato nei pazienti in grado di tollerare Ribavirina e che non presentano interazioni farmacologiche rilevanti con farmaci indispensabili per comorbidità. Non raccomandato in caso di precedente fallimento a PI di prima o seconda generazione.	Prima era € 29.700,00 + offerta: fornitura gratuita di una confezione (sconto merce) ogni 5 acquistate oggi è €25.300. Rapporto costo/opportunità favorevole.
		SOF + SMV + RBV per 12 settimane nei pazienti in grado di tollerare Ribavirina altrimenti SOF + SMV per 24 settimane. Non raccomandato in caso di precedente fallimento a PI di prima o seconda generazione.	Prima era € 60.500,00, da gennaio 2016 è € 51.700. Il Rapporto costo/opportunità da sfavorevole è diventato elevato, ma accettabile.
		SOF + DCV + RBV per 12 settimane nei pazienti in grado di tollerare Ribavirina. Si può considerare anche di estendere questo schema a 24 settimane nel caso dei pazienti più difficili da trattare, in particolare se experienced; altrimenti SOF + DCV per 24 settimane. Indicato in caso di precedente fallimento a PI di prima o seconda generazione.	€ 59.400,00 Rapporto costo/opportunità sfavorevole.
	Genotipo 2	SOF + RBV per 20-24 settimane.	€ 40.700,00 Rapporto costo/opportunità favorevole.
		SOF + DCV per 12 settimane: opzione terapeutica da riservare ai pazienti che hanno fallito una precedente terapia con Sofosbuvir e Ribavirina o che sono intolleranti o presentano controindicazioni a dosi adeguate di Ribavirina.	€ 59.400,00 Rapporto costo/opportunità sfavorevole.
	Genotipo 3	SOF + DCV ± RBV per 24 settimane (con Ribavirina nei pazienti in grado di tollerarla).	€ 118.800,00.
	Genotipo 4	OMV/PTV/RTV + RBV per 24 settimane: opzione terapeutica da considerare soprattutto in pazienti in classe A5 di CPT. Va considerato nei pazienti in grado di tollerare Ribavirina e che non presentano interazioni farmacologiche rilevanti con farmaci indispensabili per comorbidità.	Prima era € 54.600,00 + offerta: fornitura gratuita di una confezione (sconto merce) ogni 5 acquistate, oggi è 46.600,00. Il Rapporto costo/opportunità da sfavorevole è diventato

			favorevole.
		SOF/LDV + RBV per 12 settimane nei pazienti in grado di tollerare Ribavirina, altrimenti SOF/LDV per 24 settimane.	€ 44.800,00 Rapporto costo/opportunità favorevole.
		SOF + SMV + RBV per 12 settimane nei pazienti in grado di tollerare Ribavirina, altrimenti SOF + SMV per 24 settimane.	Prima era € 60.500,00, da gennaio 2016 è € 51.700,00. Il Rapporto costo/opportunità da sfavorevole è diventato elevato, ma accettabile.
		SOF + DCV + RBV per 12 settimane nei pazienti in grado di tollerare Ribavirina; altrimenti SOF + DCV per 24 settimane.	€ 59.400,00 Rapporto costo/opportunità sfavorevole
Cirrosi CHILD B (alta)	Genotipo 1	SOF/LDV + RBV per 12 settimane nei pazienti in grado di tollerare Ribavirina; altrimenti SOF/LDV per 24 settimane.	€ 44.800,00 Rapporto costo/opportunità favorevole.
		SOF + DCV + RBV per 12 settimane nei pazienti in grado di tollerare Ribavirina; altrimenti SOF + DCV per 24 settimane.	€ 59.400,00 Rapporto costo/opportunità sfavorevole.
	Genotipo 2	SOF + RBV per 20-24 settimane	€ 81.400,00 Rapporto costo/opportunità favorevole.
		SOF + DCV per 12 settimane: opzione terapeutica da riservare ai pazienti che hanno fallito una precedente terapia con Sofosbuvir e Ribavirina o che sono intolleranti o presentano controindicazioni a dosi adeguate di Ribavirina.	€ 59.400,00 Rapporto costo/opportunità sfavorevole.
	Genotipo 3	SOF + DCV ± RBV per 24 settimane (con Ribavirina nei pazienti in grado di tollerarla).	€ 118.800,00.
	Genotipo 4	SOF/LDV + RBV per 12 settimane nei pazienti in grado di tollerare Ribavirina; altrimenti SOF/LDV per 24 settimane.	€ 44.800,00 Rapporto costo/opportunità favorevole.
		SOF + DCV + RBV per 12 settimane nei pazienti in grado di tollerare Ribavirina; altrimenti SOF + DCV per 24 settimane.	€ 59.400,00 Rapporto costo/opportunità sfavorevole.
Gravi manifestazioni extraepatiche clinicamente significative (alta)	Genotipo 1	SOF/LDV + RBV per 12 settimane (aggiunta di Ribavirina può essere necessaria nei pazienti che hanno fallito una precedente terapia con PEGIFN e RBV). Indicato in caso di precedente fallimento a PI di prima o seconda generazione.	€ 44.800,00 Rapporto costo/opportunità favorevole.
		Regime 3D + RBV per 12 settimane nei genotipi 1a, regime 3D senza RBV nei genotipi 1b: va considerato nei pazienti che non presentano interazioni farmacologiche rilevanti con farmaci indispensabili per comorbidità. Non raccomandato in caso di precedente fallimento a PI di prima o seconda generazione.	Prima era € 29.700,00 + offerta: fornitura gratuita di una confezione (sconto merce) ogni 5 acquistate oggi è €25.300. Rapporto costo/opportunità favorevole.
		SOF + SMV ± RBV per 12 settimane (aggiunta di Ribavirina può essere necessaria nei pazienti che hanno fallito una precedente terapia con PEGIFN e RBV). Non raccomandato in caso di precedente fallimento a PI di prima o seconda generazione.	Prima era € 60.500,00, da gennaio 2016 è € 51.700,00. Il Rapporto costo/opportunità da sfavorevole è diventato elevato, ma accettabile.
		SOF + DCV ± RBV per 12 settimane (aggiunta di Ribavirina può essere necessaria nei pazienti che hanno fallito una precedente terapia con PEGIFN e RBV). Indicato in caso di precedente fallimento a PI di prima o seconda generazione.	€ 59.400,00 Rapporto costo/opportunità sfavorevole.
	Genotipo 2	SOF + RBV per 12 settimane	€ 40.700,00 Rapporto costo/opportunità favorevole.
		SOF + DCV per 12 settimane: opzione terapeutica da riservare ai pazienti che hanno fallito una precedente terapia con Sofosbuvir e Ribavirina o che sono intolleranti o presentano controindicazioni a dosi adeguate di Ribavirina.	€ 59.400,00 Rapporto costo/opportunità sfavorevole.
	Genotipo 3	SOF + RBV per 24 settimane. Garantisce un'elevata probabilità di eradicazione in particolar modo nel paziente naïve.	€ 81.400,00 Rapporto costo/opportunità favorevole.
		SOF + DCV per 12 settimane. Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata, in particolare nei pazienti con precedenti fallimenti terapeutici a PEG-IFN + RBV. Da riservare ai pazienti di maggiore complessità a giudizio del clinico.	€ 59.400,00 Rapporto costo/opportunità sfavorevole.
	Genotipo 4	OMV/PTV/RTV + RBV per 12 settimane	€ 27.300,00 + offerta: fornitura gratuita di una confezione (sconto merce) ogni 5 acquistate Rapporto costo/opportunità favorevole.

		SOF/LDV per 12 settimane	€ 44.800,00 Rapporto costo/opportunità favorevole.
		SOF + SMV ± RBV per 12 settimane; l'aggiunta di Ribavirina è suggerita nei pazienti che hanno fallito un trattamento con PEG-IFN + RBV.	Prima era € 60.500,00, da gennaio 2016 è € 51.700,00. Il Rapporto costo/opportunità da sfavorevole è diventato elevato, ma accettabile.
		SOF + DCV + RBV per 12 settimane; si consiglia estensione a 24 settimane nei pazienti che hanno fallito un trattamento con PEG-IFN + RBV.	€ 59.400,00 Rapporto costo/opportunità sfavorevole.
F3 (intermedia/alta)	Genotipo 1	SOF/LDV + RBV per 12 settimane (aggiunta di Ribavirina può essere necessaria nei pazienti che hanno fallito una precedente terapia con PEGIFN + RBV). Indicato in caso di precedente fallimento a PI di prima o seconda generazione.	€ 44.800,00 Rapporto costo/opportunità favorevole.
		Regime 3D + RBV per 12 settimane nei genotipi 1a, regime 3D senza RBV nei genotipi 1b: va considerato nei pazienti che non presentano interazioni farmacologiche rilevanti con farmaci indispensabili per comorbidità. Non raccomandato in caso di precedente fallimento a PI di prima o seconda generazione.	Prima era € 29.700,00 + offerta: fornitura gratuita di una confezione (sconto merce) ogni 5 acquistate oggi è €25.300,00. Rapporto costo/opportunità favorevole.
		SOF + SMV ± RBV per 12 settimane (aggiunta di Ribavirina può essere necessaria nei pazienti che hanno fallito una precedente terapia con PEGIFN + RBV). Non raccomandato in caso di precedente fallimento a PI di prima o seconda generazione.	Prima era € 60.500,00, da gennaio 2016 è € 51.700,00. Il Rapporto costo/opportunità da sfavorevole è diventato elevato, ma accettabile.
		SOF +DCV + RBV per 12 settimane (aggiunta di Ribavirina può essere necessaria nei pazienti che hanno fallito una precedente terapia con PEGIFN + RBV). Indicato in caso di precedente fallimento a PI di prima o seconda generazione.	€ 59.400,00 Rapporto costo/opportunità sfavorevole.
	Genotipo 2	SOF + RBV per 12 settimane	€ 40.700,00 Rapporto costo/opportunità favorevole.
		SOF + DCV per 12 settimane: opzione terapeutica da riservare ai pazienti che hanno fallito una precedente terapia con Sofosbuvir e Ribavirina o che sono intolleranti o presentano controindicazioni a dosi adeguate di Ribavirina.	€ 59.400,00 Rapporto costo/opportunità sfavorevole.
	Genotipo 3	SOF + RBV per 24 settimane. Garantisce un'elevata probabilità di eradicazione in particolar modo nel paziente naïve.	€ 81.400,00 Rapporto costo/opportunità favorevole.
		SOF + DCV per 12 settimane. Rappresenta una terapia efficace e ben tollerata, in particolare nei pazienti con precedenti fallimenti terapeutici a PEG-IFN + RBV. Da riservare ai pazienti di maggiore complessità a giudizio del clinico.	€ 59.400,00 Rapporto costo/opportunità sfavorevole.
	Genotipo 4	OMV/PTV/RTV + RBV per 12 settimane.	Prima era € 27.300,00 + offerta: fornitura gratuita di una confezione (sconto merce) ogni 5 acquistate, oggi è € 23.300. Rapporto costo/opportunità favorevole.
		SOF/LDV per 12 settimane	€ 44.800,00 Rapporto costo/opportunità favorevole.
		SOF + SMV ± RBV per 12 settimane (aggiunta di Ribavirina è suggerita nei pazienti che hanno fallito un trattamento con PEG-IFN + RBV).	Prima era € 60.500,00, da gennaio 2016 è € 51.700,00. Il Rapporto costo/opportunità da sfavorevole è diventato elevato, ma accettabile.
		SOF + DCV + RBV per 12 settimane; si consiglia estensione a 24 settimane nei pazienti che hanno fallito un trattamento con PEG-IFN + RBV.	€ 59.400,00 Rapporto costo/opportunità sfavorevole.
F2 (bassa/intermedia ^)	Genotipo 1	SMV + PEG-IFN + RBV per 24 settimane (SMV 12 settimane) limitatamente ai naïve o relapser a PEG-IFN e RBV; nel genotipo 1a il profilo di efficacia è buono solo nei pazienti in cui è stata dimostrata l'assenza della mutazione Q80K della proteasi di HCV.	Prima era € 19.800,00, da gennaio 2016 è € 11.000,00.
F0-F1 (bassa)	Genotipo 4	SMV + PEG-IFN + RBV per 24 settimane (SMV 12 settimane) limitatamente ai naïve o relapser a PEG-IFN e RBV.	Prima era € 19.800,00, da gennaio 2016 è € 11.000,00.

Tabella 22 – Minimizzazione dei costi: schemi di trattamento nei pazienti rientranti nelle Categorie AIFA. (*Iva inclusa, Ribavirina esclusa; ^In caso di pazienti coinfezti HIV-HCV non eleggibili a trattamento IFN-free anti-HCV si raccomanda un monitoraggio ravvicinato).

La priorità per le categorie AIFA “trapiantologiche” (Criteri 2 – 5 – 6 per DAA) è alta. La decisione di iniziare il trattamento in rapporto alla distanza pre o post trapianto va individualizzata, tenendo conto delle condizioni cliniche dello specifico paziente.

Sia per le Categorie AIFA non “trapiantologiche” che per quelle “trapiantologiche” si raccomanda di iniziare con urgenza il trattamento nei pazienti più gravi per i quali anche un ritardo di pochi mesi potrebbe avere un impatto prognostico negativo (pazienti con cirrosi CHILD A e B e gravi manifestazioni extraepatiche clinicamente significative) e di iniziare il trattamento anche nei pazienti con minore gravità clinica (F3), ma che rientrano nei criteri di scelta stabiliti da AIFA e hanno malattia in rapida progressione. A questi seguiranno, rispettivamente, i pazienti con fibrosi F2 e, infine, i pazienti F0-F1 che rientrano nella categoria 7 di AIFA, per il solo SMV.

La prognosi dipende dallo stato di avanzamento della malattia e il metodo di valutazione più usato è la determinazione dell’indice di Child-Turcotte-Pugh (Tabella 23) che attribuisce un punteggio compreso tra 1 e 3, a 5 parametri clinici. I risultati ottenuti vengono classificati rispettivamente in tre forme: A, B e C (55).

Parametri	Score		
	1 punto	2 punti	3 punti
Ascite	assente	lieve	da moderata a grave
Encefalopatia (grado)	assente	trattabile (grado 1-2)	severa (grado 3 - 4)
Bilirubina mg/dl	<34 (<2)	34 – 50 (2 – 3)	>50 (>3)
Albumina g/dl	>3,5	2,8 - 3,5	<2,8
Attività protombinica (%)	>70 (<1,7)	40 - 70	>2,30 (<40)
Classe A: punteggio 5 - 6	sopravvivenza ad un anno 100%, sopravvivenza a due anni 85%,		
Classe B: punteggio 7 - 9	sopravvivenza ad un anno 81%, sopravvivenza a due anni 57%,		
Classe C: punteggio >9	sopravvivenza ad un anno 45%, sopravvivenza a due anni 35%,		

Tabella 23 – Tabella di Child-Turcotte-Pugh

E’ stato osservato che i pazienti in classe A hanno una sopravvivenza superiore a 10 anni, quelli di classe B di circa 5 anni, mentre quelli di classe C inferiore ai 2 anni (56).

Il trattamento del paziente in classe A e B di Child-Pugh è suggerito, in ogni caso, sotto stretto monitoraggio del quadro di funzionalità epatica, in quanto non è escluso che la malattia possa progredire pur in presenza dell’abbattimento della replicazione virale. Una particolare attenzione va posta al trattamento di pazienti in classe A6 e in classe B di Child-Pugh, che hanno avuto in precedenza episodi di scompenso clinico e funzionale; pazienti di età avanzata o con comorbidità di

rilievo clinico. Il trattamento va riservato a centri epatologici con comprovata esperienza nella gestione dei pazienti con malattia epatica avanzata. Si raccomanda un attento monitoraggio anche dopo la sospensione del trattamento antivirale, in considerazione del rischio di scompenso epatico in caso di recidiva.

Si ribadisce il ruolo terapeutico di Ribavirina nei casi più difficili ovvero malattia epatica avanzata con cirrosi, precedente fallimento con PEG-IFN e/o con DAAs, genotipo HCV-3, tenendo conto ovviamente della tollerabilità e della sicurezza d'impiego. Si riafferma l'importanza di somministrare dosi adeguate (calcolate sul peso corporeo) (Tabella 24) nei trattamenti con SOF-RBV per genotipi HCV-2 e HCV-3 (Sit. 7).

Peso	Dosaggio Ribavirina	Numero di capsule
corporeo (Kg)		
< 65	800 mg/die	2 capsule da 200 mg al mattino
		2 capsule da 200 mg la sera
65-80	1000 mg/die	2 capsule da 200 mg al mattino
		3 capsule da 200 mg la sera
81-105	1200 mg/die	3 capsule da 200 mg al mattino
		3 capsule da 200 mg la sera
>105	1400 mg/die	3 capsule da 200 mg al mattino
		4 capsule da 200 mg la sera

Tabella 24 – Dosaggio Ribavirina.

SCHEMI TERAPEUTICI ADOTTATI DAL REPARTO DI MALATTIE INFETTIVE DI AREZZO

Le combinazioni terapeutiche ottimali e la durata della terapia variano in relazione al genotipo di HCV ed alla presenza di cirrosi. 161 sono state le terapie adottate per la cura dei 157 pazienti del reparto di Malattie Infettive dell'Ospedale S. Donato di Arezzo. La divergenza del numero delle terapie con il numero dei trattati sta nel fatto che 4 pazienti, non hanno risposto alle prime terapie con SimSof12 (1 paziente), SOF-RIBA 24 (2 pazienti) e LED/SOD +/- RIBA 24 SETT (1 paziente) e hanno dovuto intraprendere un altro percorso terapeutico impiegando rispettivamente altri farmaci DAAs: LED/SOD +/- RIBA 24 SETT (1 paziente), DAC+SOF+/-RIBA 24 SETT (2 pazienti in HCV-3) e OMB/PAR/RTV+ RIBA 24 (1 paziente). Nelle tabelle sottostanti (Tabelle: 25, 26, 27, 28, 29) sono rappresentati tutti i pazienti di Arezzo affetti da epatite C, schematizzati in base al genotipo e al proprio trattamento terapeutico.

Genotipo	Schema Terapeutico	Pazienti
1a	DAC+SOF+/-RIBA 12 SETT	1
	DAC+SOF+/-RIBA 24 SETT	6
	LED/SOD +/- RIBA 12 SETT	7
	LED/SOD +/- RIBA 24 SETT	12
	SimPR24	2
	SimSofR12	2
	OMB/PAR/RTV+DAS 12 + RIBA	2
	OMB/PAR/RTV+DAS 24 + RIBA	5
Totale		37

Tabella 25 – Schema terapeutico Genotipo 1a.

Genotipo	Schema Terapeutico	Pazienti
1b	DAC+SOF+/-RIBA 24 SETT	6
	LED/SOD +/- RIBA 12 SETT	16
	LED/SOD +/- RIBA 24 SETT	19
	SimPR24	1
	SimSof12	5
	SimSofR12	7
	OMB/PAR/RTV+DAS 12	3
	OMB/PAR/RTV+DAS 24+RIBA	9
Totale		66

Tabella 26 – Schema terapeutico Genotipo 1b.

Genotipo	Schema Terapeutico	Pazienti
2	DAC+SOF+/-RIBA 12 SETT	2
	SOF-RIBA 12	3
	SOF-RIBA 24	7
Totale		12

Tabella 27 – Schema terapeutico Genotipo 2.

Genotipo	Schema Terapeutico	Pazienti
3	DAC+SOF+/-RIBA 12 SETT	3
	DAC+SOF+/-RIBA 24 SETT	22
	SOF-RIBA 12	2
	SOF-RIBA 24	6
	SOF+ PEG-IFN+ RIBA 12	1
Totale		34

Tabella 28 – Schema terapeutico Genotipo 3.

Genotipo	Schema Terapeutico	Pazienti
4	DAC+SOF+/-RIBA 12 SETT	1
	DAC+SOF+/-RIBA 24 SETT	1
	LED/SOD +/- RIBA 12 SETT	1
	LED/SOD +/- RIBA 24 SETT	3
	SimSofR12	4
	OMB/PAR/RTV+ RIBA 12	1
	OMB/PAR/RTV+ RIBA 24	1
Totale		12

Tabella 29 – Schema terapeutico Genotipo 4.

Osservando queste tabelle possiamo riassumere che le terapie con Daklinza/Sovaldi+/-Ribavirina sono state 42, Harvoni+/-Ribavirina 58, Viekirak/Exviera+/-Ribavirina 19, solo Viekirax+/-Ribavirina 2, Olysio/Sovaldi+/-Ribavirina 18, solo Sovaldi+Ribavirina 19, solo Olysio+Ribavirina 3.

Il PEG-IFN è stato effettuato da 4 pazienti appartenenti ai regimi con solo Sofosbuvir (1 paziente) e solo Olysio (3 pazienti). Al paziente con il regime di terapia SOF+PEG-IFN+RIB gli è stato somministrato Pegintron (Peg-interferone alfa 2B), mentre agli altri 3 pazienti con il regime SimPR24 è stato impiegato Pegasys (Peg-interferone alfa 2A).

TERAPIE	SETTIMANE	GENOTIPO	PAZIENTI	RIBAVIRINA	
DAC+SOF+/-RIBA	12-set	1a	1	si	1
		2	2	no	2
		3	3	si	2
		4	1	no	1
DAC+SOF+/-RIBA	24-set	1a	6	si	3
				no	3
		1b	6	si	4
				no	2
		3	22	si	22
LED/SOD +/- RIBA	12-set	4	1	si	1
		1a	7	si	7
		1b	16	si	16
LED/SOD +/- RIBA	24-set	1a	12	si	5
				no	7
		1b	19	si	12
				no	7
		4	3	si	3
OMB/PAR/RTV+ RIBA	12-set	4	1	si	1
OMB/PAR/RTV+ RIBA	24-set	4	1	si	1
OMB/PAR/RTV+DAS	12-set	1a	2	si	2
		1b	12	no	3
				si	9
OMB/PAR/RTV+DAS 24+RIBA	24-set	1a	5	si	5
SimPR24	24-set	1a	2	si	2
		1b	1	si	1
SimSof12	12-set	1a	2	si	2
		1b	12	no	5
				si	7
		4	4	si	4
SOF+RIBA	12-set	2	3	si	3
		3	2	si	2
SOF-RIBA 24	24-set	2	7	si	7
		3	6	si	6
SOF+ PEG-IFN+ RIBA	12-set	3	1	si	1
totale terapie			161		

Tabella 30 – Pazienti schematizzati per terapia e genotipo.

I pazienti che hanno impiegato la Ribavirina nel proprio ciclo di trattamento sono 131 con un costo di spesa di circa 12.413,90 € (Tabella 30).

ANALISI COSTO/FARMACO PER OGNI PAZIENTE TRATTATO CON DAAs

SOFOSBUVIR/LEDIPASVIR (HARVONI®) E SOFOSBUVIR (SOVALDI®)

La ditta Gilead, attraverso una nota indirizzata alle farmacie ospedaliere (57) aveva comunicato, per la terapia con Harvoni®, un costo finale di 29.800 € (iva inclusa) per 8 settimane e di 44.800 € (iva inclusa) per 12 settimane. Il costo di 24 settimane di trattamento è pari a quello di 12 settimane attraverso meccanismo di Pay-back.

Per Sovaldi®, invece, il costo comunicato dalla ditta è di 40.700 € (iva inclusa), indipendentemente dalla durata del trattamento (12, 24, 48 settimane o fino a trapianto di fegato) (58).

Per entrambi i medicinali, il meccanismo di Pay-back avviene attraverso richiesta di nota di credito solo per terapie di durata superiore alle 12 settimane, è dipendente dal registro AIFA e soggetto ai criteri di eleggibilità previsti dalla scheda di Registro stesso. È previsto, inoltre, uno sconto progressivo (accordo prezzo/volume) che viene applicato quando i volumi di vendita a livello nazionale superano alcuni scaglioni concordati con AIFA, per cui il costo della terapia si abbassa all'aumentare dei volumi di vendita. Tali dati non sono, tuttavia, pubblicabili perché derivano da informazioni confidenziali.

Non essendo noto il prezzo finale di cessione, è stata calcolata una stima del costo, considerando il numero totale di pazienti arruolati nel periodo corrispondente (Gennaio 2015 – Giugno 2016), le confezioni erogate, la spesa sostenuta e i rimborsi tramite Pay-back.

Dai dati provenienti dalla farmacia ospedaliera della ASL in argomento, sono state consegnate 375 confezioni di Sovaldi, da solo o in associazione, e, 275 confezioni di Harvoni per un totale di, rispettivamente, 5.087.500,00 € e 4.106.666,67 € (Tabella 31).

TERAPIA	CONFEZIONI	COSTO A CONFEZIONE	PREZZO TOTALE	RIMBORSO
Sovaldi	375	13.566,67 €	5.087.500,00 €	529.100,13 €
Harvoni	275	14.933,33 €	4.106.666,67 €	1.523.200,00 €

Tabella 31 – Costo terapie Sovaldi – Harvoni.

I Pazienti trattati con solo Sovaldi per 12 settimane sono stati 6, mentre per 24 settimane 13. Secondo i criteri di rimborsabilità, il 50% del prezzo totale delle 13

terapie distribuite, dovrebbe essere restituito alla Regione e la quota di tale rimborso dovrebbe ammontare a 529.100,13 €.

Per quanto riguarda Harvoni, i pazienti che hanno fatto una terapia di 12 settimane sono 23, di 24 settimane 34 e di 8 settimane 1 (causa decesso). In totale dovrebbero essere rimborsati 1.523.200,00 €.

REGIME 3D (VIEKIRAX® + EXVIERA®) e

OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR (VIEKIRAX®)

La ditta Abbvie, attraverso una nota indirizzata alle Regioni (59) aveva comunicato che il prezzo di cessione della terapia completa con Viekirax® + Exviera® (trattamento per il genotipo 1) è pari a 29.700 € iva inclusa per paziente, indipendentemente dalla durata del trattamento, mentre il prezzo di cessione della terapia completa con Viekirax® (trattamento per il genotipo 4) è di 27.300 € iva inclusa per paziente indipendentemente dalla durata del trattamento.

La rimborsabilità dei farmaci Viekirax® ed Exviera® è vincolata ai criteri di eleggibilità previsti nella scheda del Registro di monitoraggio AIFA.

Le terapie che hanno una durata superiore alle 12 settimane vengono rimborsate con meccanismo Pay-back e la richiesta per la nota credito è dipendente dal registro AIFA e soggetta ai criteri di eleggibilità previsti dalla scheda di Registro stesso. Esiste, inoltre, un accordo prezzo/volume il quale prevede alcune quote di fornitura gratuita in base agli acquisti, ma questi sono dati altamente confidenziali e non è possibile stabilirne il valore.

Nel corso del mese di ottobre 2015, Abbvie ha concordato con AIFA la modalità di restituzione alle aziende sanitarie delle quote legate all'accordo prezzo/volume sul primo scaglione per il periodo giugno-agosto e per i mesi successivi attraverso note di credito sul numero di confezioni acquistate. Per Viekirax® ed Exviera® la Abbvie applica lo sconto negoziato con AIFA per lo scaglione in essere direttamente in fattura di acquisto (60). Considerato lo sconto pari al 14,82% per il primo scaglione, il costo del trattamento iva inclusa risulta di 25.300 € per il regime 3D e di 23.300 € per il solo Viekirax® (regime 2D).

Da giugno 2015 a giugno 2016 sono state consegnate 72 confezioni di Exviera e 77 confezioni di Viekirax per un costo di rispettivamente 57.600,00 € e 700.700,00 € (Tabella 32).

TERAPIA	CONFEZIONI	COSTO A CONFEZIONE	PREZZO TOTALE	RIMBORSO
Viekirax	77	9.100,00 €	700.700,00 €	136.500,00 €
Exviera	72	800,00 €	57.600,00 €	

Tabella 32 – Costo terapia Viekirax – Exviera.

I pazienti che hanno effettuato la terapia di 12 settimane con l'associazione Viekirax + Exviera sono stati 14 e di 24 settimane 5, mentre i pazienti trattati con il solo Viekirax erano: 1 paziente a 12 settimane e 1 a 24 settimane di trattamento.

In accordo a quanto prescritto nei criteri di rimborsabilità l'Azienda Farmaceutica Abbvie, ipoteticamente, dovrebbe restituire alla Regione 136.500,00 €.

SIMEPREVIR (OLYSIO®)

La ditta Janssen-Cilag, attraverso una nota (61) aveva comunicato un costo di 19.800 € iva inclusa a terapia, senza alcun meccanismo di Pay-back, cui è seguita una prima rinegoziazione del prezzo. A seguito della recente ulteriore rinegoziazione del prezzo di Olysio® con GU del 17 novembre 2015 n. 268 (62), l'attuale costo di 12 settimane di trattamento, è pari a 11.000 € iva inclusa.

Sono stati trattati 18 pazienti con l'associazione Olysio + Sovaldi per 12 settimane e 3 pazienti con solo Olysio per 24 settimane. Il numero totale delle confezioni distribuite sono 63 per un totale 415.800,00 €. Nessun rimborso sarà effettuato da parte della ditta.

DACLATASVIR (DAKLINZA®)

La ditta Bristol-Myers Squibb, attraverso delle note indirizzate alle strutture ospedaliere (63-64) ha comunicato che la terapia con Daklinza® ha un costo finale di 18.700 € iva inclusa: il costo per ogni paziente è fisso ed è basato su una durata di trattamento pari a 12 settimane. Dal momento che, alcuni pazienti possono necessitare di trattamenti di più lunga durata, l'azienda si è impegnata a restituire alle strutture acquirenti, tramite nota di credito, il costo di farmaco eccedente le 12 settimane; la richiesta di nota di credito è dipendente dal registro AIFA.

Daklinza è stato somministrato a 41 pazienti: 7 trattati per 12 settimane e 34 per 24 settimane. In totale sono state distribuite 225 confezioni di farmaco per un totale di 1.402.500,00 €. Grazie al rimborso Pay-back, dovrebbero essere restituiti 635.800,00 € alla Regione.

CONCLUSIONE PREZZI DAAs

Da Gennaio 2015 a Giugno 2016 sono stati trattati 157 pazienti con 6 diversi schemi terapeutici a seconda del genotipo virale. Sono stati spesi in totale 11.798.230,97 €, ma, ipoteticamente, ne dovrebbero essere stati rimborsati 2.824.600,13 € con effettiva spesa da parte del SSN di **8.973.630,84 €**.

FARMACI DISTRIBUITI	TOTALE TRATTAMENTO	RIMBORSI	
<i>Olysio</i>	415.800,00 €		
<i>Sovaldi</i>	5.087.500,00 €	529.100,13 €	
<i>Harvoni</i>	4.106.666,67 €	1.523.200,00 €	
<i>Daklinza</i>	1.402.500,00 €	635.800,00 €	
<i>Viekirax</i>	700.700,00 €	136.500,00 €	
<i>Exviera</i>	57.600,00 €		
<i>Ribavirina</i>	12.413,90 €		
<i>Interferone</i>	1.755,60 €		
<i>Peg-interferone</i>	13.294,80 €		
			Spesa effettiva del reparto di Malattie Infettive di Arezzo
Totali	11.798.230,97 €	2.824.600,13 €	8.973.630,84 €

Tabella 33 – Costo totale terapie con i Farmaci DAAs.

ANALISI FARMACO/BENEFICIO NEI PAZIENTI TRATTATI

CONTROLLI

Durante l'intero periodo di trattamento, sono stati effettuati esami di controllo ai pazienti, per monitorare il loro stato di salute ed eventuali alterazioni di alcuni valori ematici. La prima cosa che è stata monitorata è l'HCV RNA quantitativa, che ci consente di stabilire, rispetto all'inizio del trattamento, se la carica virale si è ridotta e di quante unità, in questo modo si può valutare se il paziente sta rispondendo alla nuova terapia.

Vengono, quindi, controllati, attraverso esame del sangue, i seguenti parametri:

- HCV RNA,
- Bilirubina,
- Creatinina,
- Transaminasi,
- Emocromo (se il trattamento prevede Ribavirina).

In questo modo si può monitorare la funzionalità epatica. I controlli vengono effettuati dopo 4 settimane dall'inizio del trattamento; inizialmente la Regione Toscana, data l'innovatività dei farmaci DAAs, aveva richiesto controlli ogni due settimane, ma poi si è visto che era sufficiente quello a 4 settimane. Se dopo la quarta settimana, la carica virale risultava negativa, ossia non rilevabile (in genere minore a 15 unità), il controllo può essere ripetuto direttamente a fine trattamento, cioè a 12 o a 24 settimane. Per avere certezza di una guarigione totale bisogna aspettare 6 mesi dalla fine della terapia.

In base ai valori di HCV RNA misurati le risposte possono essere classificate come segue:

- Risposta virologica rapida (RVR), definita come HCV RNA non rilevabile alla quarta settimana di trattamento.
- Risposta virologica precoce (EVR), definita come una riduzione dei livelli di HCV RNA pari ad almeno 2 log rispetto ai valori misurati al *baseline* (ovvero prima dell'inizio del trattamento) alla dodicesima settimana di trattamento.
- Risposta virologica sostenuta (SVR), definita come HCV RNA non rilevabile nel siero dopo 24 settimane dalla sospensione del trattamento

- *Breakthrough*, definito come la ricomparsa di HCV RNA nel siero durante il trattamento.
- *Relapser*, definito come la ricomparsa di HCV RNA nel momento in cui viene sospesa la terapia.
- *Null responder*, come HCV RNA rilevabile 24 settimane dalla sospensione del trattamento,
- *Partial responder*, definita come HCV RNA ancora rilevabile dopo la sospensione del trattamento nonostante il precedente ottenimento di EVR.

Nel reparto di Malattie infettive dell'Azienda USL Toscana Area Vasta Sud Est di Arezzo, dei 157 pazienti arruolati alle nuove terapie, 73 pazienti (51 nel 2015 e 22 nel 2016) hanno effettuato 12 settimane di trattamento, mentre 87 pazienti (40 nel 2015 e 47 nel 2016) hanno fatto un ciclo di 24 settimane. 4 pazienti hanno effettuato una doppia terapia, ma solo 3 di loro hanno completato i trattamenti. In totale le terapie sono risultate 160.

Nei 73 pazienti trattati per 12 settimane sono stati effettuati controlli di Transaminasi (GOT e GTP) e Bilirubina al basale con scadenza mensile fino alla fine del trattamento (1°, 2° e 3° mese), dopo sono stati eseguiti ulteriori controlli a 3 mesi e 6 mesi dalla fine del trattamento; sia durante che dopo il trattamento è stata riscontrata variazione dei livelli ematici in quasi tutta la totalità (90,4%) dei pazienti, riscontrando un netto miglioramento del loro stato di salute.

Negli 87 pazienti trattati per 24 settimane, gli stessi controlli sono stati effettuati, al primo, al secondo, al terzo e al sesto mese di trattamento, che corrisponde alla fine della terapia. Il monitoraggio dei pazienti è continuato per i 6 mesi successivi effettuando controlli con scadenze trimestrali. Anche in questo caso sono stati riscontrati notevoli miglioramenti a livello ematico di bilirubina, GOT e GTP in quasi tutti i pazienti (90,8%).

Classificando i dati su base annua, nel 2015 sono stati arruolati in totale 91 pazienti; 4 di loro hanno avuto una recidiva della malattia (Breakthrough) ed hanno iniziato un nuovo trattamento nel 2016. Solo 3 dei 4 pazienti recidivanti hanno terminato la terapia entro giugno 2016, di conseguenza i pazienti arruolati per i primi 6 mesi del 2016 risultano in totale 69 (66 nuovi pazienti + 3 recidivanti).

Nel 2015, 82 pazienti contro i 91 arruolati (90,11%) hanno avuto un miglioramento dei livelli ematici presi in considerazione precedentemente, mentre nei primi 6 mesi

del 2016 tali miglioramenti si sono riscontrati su 63 pazienti contro i 69 trattati (91,3%).

Sono stati esaminati i livelli di HCV-RNA di tutti i 157 pazienti trattati e dall'analisi sono emersi i seguenti dati, schematizzati nelle tabelle sottostanti:

3 mesi di terapia gennaio 2015 - giugno 2016				
	MESI	HCV-RNA	Pazienti totali 75	%
in terapia	t ₀	1.5E+4 - 1.5E+5	8	10,67%
		1.5E+5 - 1.5E+6	35	46,70%
		1.5E+6 - 1.5E+7	28	37,30%
		1.5E+7 - 1.5E+8	4	5,33%
	t ₁	<1.5E+3	29	38,67%
		0	46	61,33%
	t ₃ = SVR12	0	73	97,33%
FOLLOW-UP	t ₆	0	73	97,33%
	t ₉	0	71	94,67%

Tabella 34 – HCV-RNA dei pazienti trattati per 3 mesi.

Tutti i pazienti trattati hanno avuto, sin dal primo mese, una riduzione della carica virale, ma solo il 97,33% dei pazienti ha raggiunto una negatività dell'HCV-RNA (SVR12) a 12 settimane dalla conclusione del trattamento. Le cause sono state per decesso di un paziente e per ripresa della malattia in 3 pazienti, tra i quali uno coinfecto da HIV.

6 mesi di terapia gennaio 2015 - giugno 2016				
	MESI	HCV-RNA	Pazienti totali 86	%
in terapia	t ₀	1.5E+3 - 1.5E+4	2	2,33%
		1.5E+4 - 1.5E+5	10	11,63%
		1.5E+5 - 1.5E+6	35	40,70%
		1.5E+6 - 1.5E+7	35	40,70%
		1.5E+7 - 1.5E+8	4	4,65%
	t ₁	<1.5E+3	38	44,19%
		0	48	55,81%
	t ₃ = SVR24	0	86	100,00%
FOLLOW-UP	t ₆	0	85	98,84%
	t ₉	0	63	96,92%

Tabella 35 – HCV-RNA dei pazienti trattati per 6 mesi. Il periodo di follow-up t₉ è da considerare per 65 pazienti poiché non tutti i pazienti considerati hanno raggiunto 6 mesi di follow-up.

Durante la terapia, è stata raggiunta una SVR 24 da tutti gli 86 pazienti trattati con i nuovi farmaci DAAs, ma nel follow-up un paziente è deceduto e un paziente, affetto da HCC, è recidivato (Breakthrough). I 4 pazienti recidivati, 3 con la terapia a 12 settimane e 1 con quella a 24, ritrattati con analoga terapia DAAs, hanno avuto una SVR, fino ad oggi, pari al 100%, portando all'eradicazione totale del virus.

I livelli di HCV RNA, per il 95,65% dei pazienti trattati, si sono completamente azzerati rispetto ai valori iniziali e questi dati sono dimostrabili, in parte nel portale di AIFA ed in parte nelle cartelle cliniche, visionando gli esami del sangue richiesti dal reparto di Malattie Infettive.

Nel portale di AIFA è possibile visionare questi dati accedendo con le credenziali di accesso. Per ogni paziente immesso nel sito, è possibile controllare i dati anagrafici, la residenza, i criteri di eleggibilità ed esaminare le prescrizioni/dispensazioni dei trattamenti effettuati.

I dati sugli esami di laboratorio, invece, sono stati rilevati dal software gestionale DWWEB presente nella intranet dell'Ospedale S. Donato di Arezzo.

Il confronto tra i valori ematici iniziali e l'andamento, durante e dopo, la terapia, ha portato alla seguente conclusione: dei 157 pazienti trattati, l'85% può essere considerato guarito, il 3% ha avuto una progressione di malattia e il 12% sono in attesa di una risposta per stabilire l'efficacia del trattamento.

Nel periodo Aprile-Giugno 2016, sono stati arruolati e inseriti all'interno del portale di AIFA, 33 nuovi pazienti, purtroppo, non presi in considerazione nella presente analisi in quanto, ad oggi, è ancora in corso la terapia.

Ho comunque monitorato i livelli di Transaminasi e Bilirubina al basale di questi pazienti, confrontandolo con i dati ottenuti dagli esami di laboratorio effettuati dopo 1, 2, 3 mesi, di terapia, riscontrando anche in questo caso, un miglioramento positivo della loro condizione fisica. Il livelli di HCV-RNA hanno subito una diminuzione già dopo il primo mese di trattamento, ma per poter certificare una guarigione completa bisognerà aspettare almeno 6 mesi dalla fine della terapia.

PRESCRIZIONE E REGISTRI AIFA

I farmaci DAAs sono innovativi e ad alto costo, per cui la loro prescrizione prevede una procedura autorizzativa centralizzata, con una limitazione prescrittiva da parte di determinati centri, tra cui Arezzo (Sit. 5). Questi farmaci sono quindi sottoposti a Registri di monitoraggio AIFA, che hanno lo scopo di verificare l'appropriatezza prescrittiva, secondo i criteri e le linee guida autorizzate (Algoritmo AIFA- AISF) per uno specifico trattamento. Il medico per poter prescrivere uno di questi farmaci, deve collegarsi al sito dell'AIFA e compilare tutti i campi obbligatori relativi al paziente ed alla scelta della terapia. Viene, quindi, stampato un Piano Terapeutico, che ha validità di un mese e che rappresenta l'autorizzazione per quel paziente di uno specifico trattamento, a carico del SSN. Ogni mese successivo viene rilasciato un nuovo Piano Terapeutico.

DISPENSAZIONE

Il paziente che deve iniziare un trattamento per l'Epatite C, può ritirare il farmaco esclusivamente presso la Farmacia Ospedaliera del centro che ha rilasciato la prescrizione, in questo caso il punto di continuità dell'Ospedale di Arezzo. Il farmacista ritira il Piano Terapeutico (P.T.) e consegna al paziente la terapia per un mese. A questo punto per poter convalidare l'avvenuta consegna del farmaco al paziente, il farmacista accede al sito dell'AIFA, per quanto riguarda l'area riservata alla farmacia e tramite il codice richiesta, presente sul P.T. registra la dispensazione. Il Piano Terapeutico si archivia, con le relative fustelle della terapia in oggetto. Per quanto riguarda l'approvvigionamento da parte della farmacia dei farmaci necessari da distribuire al paziente, questo avviene tramite richiesta al magazzino ESTAR (Ente di Supporto Tecnico-Amministrativo Regionale). Con cadenza mensile la farmacia provvede alla richiesta dei farmaci che il paziente tornerà a prendere con un nuovo P.T..

Dai dati provenienti dalla Distribuzione Diretta della Farmacia Ospedaliera della Ex-AUSL8 di Arezzo, si può avere una stima dei consumi per farmaco, fino ad ora dispensato per il trattamento dell'Epatite C. Dalla data della prima dispensazione dei nuovi DAA al 30 giugno 2016, emergono i seguenti dati:

- Sovaldi (da febbraio 2015), consegnate 10500 unità posologiche, che corrispondono a 375 confezioni;
- Olysio (da marzo 2015), consegnate 1764 unità posologiche, che corrispondono a 63 confezioni;
- Daklinza (da maggio 2015), consegnate 6300 unità posologiche corrispondenti a 225 confezioni;
- Harvoni (da giugno 2015), consegnate 7700 unità posologiche corrispondenti a 275 confezioni;
- Exviera (da giugno 2015), consegnate 2016 unità posologiche corrispondenti a 72 confezioni;
- Viekirax (da giugno 2015), consegnate 2156 unità posologiche corrispondenti a 77 confezioni.

FARMACI	CONFEZIONI	PREZZO
Sovaldi	375	5.087.500,00 €
Olysio	63	415.800,00 €
Daklinza	225	1.402.500,00 €
Harvoni	275	4.106.666,67 €
Exviera	72	57.600,00 €
Viekirax	77	700.700,00 €
Totale		11.770.766,67 €

Tabella 36 – Spesa totale del reparto di Malattie infettive dell'Ospedale S. Donato di Arezzo.

FARMACOVIGILANZA

Data l'innovatività, i DAA sono farmaci a monitoraggio addizionale, per i quali cioè, è richiesta una particolare attenzione a qualsiasi reazione avversa sospetta (Sit. 5). Agli operatori sanitari viene richiesto di segnalare ogni effetto avverso tramite la scheda ADR (scheda unica di segnalazione di sospetta reazione avversa). Il monitoraggio è necessario per salvaguardare la salute dei pazienti trattati con questi farmaci.

Ultimamente, infatti, è uscita una nota informativa importante, da parte di AIFA, sul rischio di aritmie clinicamente significative quando Harvoni (sofosbuvir + ledipasvir) o Daklinza (daclatasvir) in combinazione con Sovaldi (sofosbuvir) sono

somministrati in concomitanza con amiodarone. Sono stati segnalati casi di bradicardia grave e blocco cardiaco.

Per tali motivi prima dell'inizio è necessario che il clinico interroghi dettagliatamente il paziente circa i farmaci che egli assume e controlli le eventuali interazioni tra questi e gli antivirali che intende somministrare. In caso di interazioni significative tra i gli antivirali e gli altri farmaci assunti dal paziente, si potrà optare (laddove possibile) per la scelta di combinazioni antivirali che non presentano interazioni con i farmaci in uso, oppure per modifiche (previo consulto dei relativi specialisti) delle terapie che il paziente pratica per le altre patologie

Dai controlli fatti sui pazienti trattati, nell'Azienda Toscana Area Vasta Sud Est di Arezzo, non sono emersi effetti collaterali di nessuna entità.

Si sono verificati, tuttavia, casi in cui è stato necessario interrompere il trattamento (3 pazienti), 1 a causa della ripresa della malattia e 2 per decesso. Tali decessi, però, non sono stati correlati alla terapia in quanto il primo paziente, in lista per trapianto di fegato, ha avuto un'evoluzione progressiva della malattia e l'altro ha avuto shock settico.

Dalla rete nazionale di Farmacovigilanza sono stati segnalati i seguenti effetti collaterali (Tabella 37):

SOC	DECESSI	GRAVI	NON GRAVI	NON INDICATO	TOTALE	%
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	0	9	6	0	15	48.40%
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	0	5	7	0	12	38.70%
Patologie del sistema emolinfopoietico	0	4	7	0	11	35.50%
Patologie gastrointestinali	0	3	7	0	10	32.30%
Disturbi psichiatrici	0	1	2	0	3	9.70%
Patologie del sistema nervoso	0	0	3	0	3	9.70%
Esami diagnostici	0	2	0	0	2	6.50%
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	0	1	1	0	2	6.50%
Patologie dell'occhio	0	0	1	0	1	3.20%
TOTALE	0 (0%)	11 (35,5%)	20 (64,5%)	0 (0%)	31	100%

Tabella 37 – Le segnalazioni avverse presenti nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza.

Come per ogni nuovo farmaco, l'adozione nella pratica clinica quotidiana consente di stabilire un profilo di sicurezza più completo rispetto a quello emerso in corso di sperimentazione clinica pre-marketing, di conseguenza bisognerà aspettare studi osservazionali ad hoc per ottenere evidenze più robuste sul loro rapporto beneficio/rischio nella pratica reale. Il numero di pazienti trattati a livello mondiale aumenterà fortemente e ciò consentirà una maggiore farmacovigilanza post-marketing.

CONCLUSIONI

Nell'ambito della terapia dell'Epatite cronica C quello che viviamo è un momento estremamente stimolante fatto di mutamenti radicali ed opportunità di cura per moltissimi pazienti. Ciò che sembrava un sogno per i clinici solo pochi anni fa, si sta realizzando: poter trattare e guarire dall'infezione cronica potenzialmente tutti i pazienti, senza pagare il pegno di eventi avversi rilevanti. Esistono ancora alcuni punti oscuri che andranno chiariti, come ad esempio la possibilità di eliminare la Ribavirina, nei casi in cui è prevista la sua associazione ad altri DAAs e la durata ottimale del trattamento nelle varie situazioni.

Gli inibitori di NS5A hanno un'attività pangenotipica, un'elevata attività antivirale ed una lunga durata d'azione, per questo sono stati studiati approfonditamente e tre di questi composti sono stati approvati in regimi di combinazione per il trattamento di HCV (65).

Daclatasvir, Daklinza® 60mg, è stato approvato dall'Agenzia dei Farmaci Europea (EMA) e dalla Commissione Europea in associazione a Sofosbuvir, Sovaldi® 400mg, per il trattamento dell'epatite C cronica causata da tutti i genotipi di HCV. Le linee guida EASL raccomandano questa terapia per una durata di 12 o 24 settimana, con o senza Ribavirina, per i pazienti affetti dai genotipi 1, 2, 3, 4, 5 e 6 a seconda della loro anamnesi.

Ledipasvir è stato approvato in combinazione con Sofosbuvir, Harvoni® 90mg+400mg, dalla FDA (Food and Drug Administration) e dalla Commissione Europea per il trattamento dell'epatite C cronica derivante dai genotipi 1 e 4 di HCV. Questo regime si basa sulla somministrazione di una compressa al dì e deve essere utilizzato per 12 o 24 settimane a seconda dell'anamnesi del paziente; per i soggetti cirrotici si deve associare al trattamento Ribavirina per 24 settimane.

Ombitasvir è stato approvato dalla FDA in combinazione con Paritaprevir, Ritonavir e Dasabuvir, Viekira Pak®, per il trattamento dei pazienti affetti dal genotipo 1 di HCV, dei pazienti affetti contemporaneamente da HCV e HIV-1 e dei pazienti che hanno subito trapianto di fegato che presentano una fibrosi lieve. Il trattamento deve essere di: 12 settimane per i pazienti cirrotici genotipo 1b e per i non cirrotici naïve 1a; 12 settimane in associazione a Ribavirina per i pazienti cirrotici 1b e per quelli non cirrotici 1a; 24 settimane in associazione a Ribavirina per i pazienti cirrotici pre-trattati affetti da genotipo 1a e per quelli che hanno

subito un trapianto di fegato.

Non esiste un vaccino per l'Epatite C, poiché il virus muta velocemente, per questo motivo è importante avere in terapia farmaci in grado di eradicare la malattia, in modo da diminuire i contagi, le morti dovute alle conseguenze della patologia cronica e le spese sanitarie da sostenere. Le aziende farmaceutiche continuano ad investire nella ricerca di nuovi farmaci, in grado di dare maggiori possibilità di scelta al medico, soprattutto per alcuni genotipi virali, considerando di caso in caso il quadro clinico e le eventuali interazioni con altri farmaci con cui il paziente può essere in trattamento per altre patologie. La ricerca, infatti, mira alla scoperta di farmaci in grado di dare meno interazioni possibili e meno effetti avversi. Numerosi agenti antivirali supplementari sono in sperimentazione in varie fasi di sviluppo clinico, dalla fase I sino all'approvazione che precede la diffusione commerciale. DAAs promettenti includono inibitori della proteasi NS3/4A (ad esempio, asunaprevir, grazoprevir, sovalprevir, vedroprevir), gli inibitori della NS5A (ad esempio, elbasvir, ACH-3102 e samatasvir) e analoghi non-nucleosidici (ad esempio, beclabuvir e GS- 9669) e il nucleotide inibitore della polimerasi NS5B (ad esempio, MK-3682 e ACH-3422) (67).

Il Farmacista Ospedaliero, ha un ruolo importante, per quel che riguarda sia la distribuzione del farmaco al paziente e quindi il controllo delle prescrizioni, sia il monitoraggio di eventuali effetti avversi, tramite la gestione delle ADR.

L'Ospedale di Arezzo ha avuto la possibilità fin dall'inizio di utilizzare questi nuovi farmaci, prima nell'ambito di protocolli "compassionevoli", riservati a pazienti ad alto rischio di scompenso e morte a breve tempo se non trattati, e poi secondo le indicazioni AIFA, essendo stato identificato come "Centro prescrittore". L'elevato costo di questi regimi di trattamento per ora prevede la cura solo dei pazienti in grave pericolo di vita; l'autorità regolatoria italiana, l'AIFA, ha deciso che in Italia solo alcuni gruppi di pazienti possono attualmente accedere alla terapia rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale, per esempio pazienti che hanno subito o che devono subire trapianto di fegato, pazienti con epatiti ricorrenti e altri.

La Regione Toscana intende operare, con la massima sinergia possibile, con il programma di cura proposto da AIFA e apprezza particolarmente l'impegno politico a livello nazionale e internazionale di negoziazione del prezzo.

Questa strategia si adatta al rapido mutamento conseguente all'ingresso sul mercato di nuovi DAAs e loro combinazioni, fatto che aumenta le quote specifiche di

mercato delle terapie innovative portando ad una logica riduzione del prezzo. In vista di questi sviluppi, la Toscana ha ritenuto di attivarsi per offrire una possibilità di pari opportunità di cura ai propri pazienti che hanno maggiori necessità di una soluzione efficace, contemporaneamente predisponendo la rete di servizi integrata che sarà capace di affrontare il problema HCV su più vasta scala e per tutti i cittadini che ne sono affetti. La Regione Toscana si è attivata per gestire in autonomia, per quanto possibile, la spesa legata alla fase di avvio auspicando il massimo impegno degli organi centrali per ottenere il rientro delle previsioni di spesa entro limiti sostenibili grazie ad una riduzione del prezzo dei DAAs.

A tutt'oggi continuano gli studi su regimi di combinazione basati su questi composti per cercare trattamenti completamente orali che abbiano attività pangenotipica, che possano ridurre la durata della terapia a non più di 12 settimane, che abbiano tassi di successo superiori al 95%, con il minor numero possibile di effetti collaterali possibili e con costi che permettano l'accessibilità alla cura di tutti i pazienti e non solo a categorie prestabilite.

Auspicio che i farmaci approvati siano resi disponibili per tutti i pazienti che ne hanno bisogno, così da eradicare definitivamente il virus responsabile dell'epatite C.

BIBLIOGRAFIA

1. Thomas DL. Global control of hepatitis C: where challenge meets opportunity. *Nat Med* 2013; 19:850-8.
2. Houghton M. Discovery of the hepatitis C virus. *Liver Int* 2009; 1:82-8.
3. Lohmann V and Bartenschlager R. On the history of hepatitis C virus cell culture systems. *J Med Chem* 2013.
4. Scheel TK and Rice CM. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med* 2013; 19:837-49.
5. Asselah T, Estrabaud E, Bieche I et al. Hepatitis C: viral and host factors associated with non-response to pegylated interferon plus ribavirin. *Liver Int* 2010; 30:1259-69.
6. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
7. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.
8. Moradpour D, Penin F and Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5:453-463.
9. Sandres K, Dubois M, Pasquier C et al. Genetic heterogeneity of hypervariable region 1 of the hepatitis C virus (HCV) genome and sensitivity of HCV to alpha interferon therapy. *J Virol* 2000; 74:661-668.
10. Spahn CM, Kieft JS, Grassucci RA et al. Hepatitis C virus IRES RNA induced changes in the conformation of the 40S ribosomal subunit. *Science* 2001; 291:1959-1962.
11. Tang H and Grisé H. Cellular and molecular biology of HCV infection and hepatitis. *Clin Sci (Lond)* 2009; 117:49-65.
12. Dubuisson J, Helle F., Cocquerel L., Early steps of the hepatitis C virus life cycle. *Cellular Microbiology* 2007.
13. Ma Y, Yates J, Liang Y, et al. NS3 helicase domains involved in infectious intracellular hepatitis C virus particle assembly. *J Virol* 2008; 82:7624-39.
14. Pileri P, Uematsu Y, Campagnoli S et al. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998; 282:938-941.
15. Zhang J, Randall G, Higginbottom A et al. CD81 is required for hepatitis C virus glycoprotein-mediated viral infection. *J Virol* 2004; 78:1448-1455.

16. Evans MJ, von Hahn T, Tscherne DM et al. Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature* 2007; 446:801-805.
17. Scarselli E, Ansuini H, Cerino R et al. The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus. *EMBO J* 2002; 21:5017-5025.
18. Enjoji M, Nakamuta M, Kinukawa N et al. Beta-lipoproteins influence the serum level of hepatitis C virus. *Med Sci Monit* 2000; 6:841-844.
19. Blanchard E, Belouzard S, Goueslain L et al. Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis. *J Virol* 2006; 80:6964-6972.
20. Kuiken C, Yusim K and Boykin L. The Los Alamos hepatitis C sequence database. *Bioinformatics* 2005; 21:379–384.
21. Asselah T, Bieche I, Narguet S et al. Liver gene expression signature to predict response to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2008; 57:516-524.
22. A Maheshwari, Ray, S, Thuluvath, PJ, Acute hepatitis C in *Lancet*, vol. 372, n° 9635, 26 luglio 2008, pp. 321–32, DOI:10.1016/S0140-6736(08)61116-2, PMID 18657711.
23. Chronic Hepatitis C Virus Advances in Treatment, Promise for the Future., Springer Verlag, 2011, pp. 103–104, ISBN 978-1-4614-1191-8
24. R Ozaras, Tahan, V, Acute hepatitis C: prevention and treatment in Expert review of anti-infective therapy, vol. 7, n° 3, 2009 Apr, pp. 351–61, DOI:10.1586/eri.09.8, PMID 19344247.
25. Bedossa P et al., *Hepatology*, 24, 289-293, 1996.
26. Sanada M et al., *Ultrasound Med Biol*, 26, 1455-1460, 2000.
27. Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: A cure and so much more. *Clin Infect Dis* 2011;52:889-900.
28. Yoshida EM, Sulkowski MS, Gane EJ, et al. Concordance of sustained virological response 4, 12, and 24 weeks post-treatment with sofosbuvir-containing regimens for hepatitis C virus. *Hepatology* 2014 [Epub ahead of print].
29. Maylin S, Martinot-Peignoux M, Moucari R, et al. Eradication of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2008;135:821-9.
30. Swain MG, Lai MY, Shiffman ML, et al. A sustained virologic response is durable

- in patients with chronic hepatitis C treated with peginterferon alfa-2a and ribavirin. *Gastroenterology* 2010;139:1593-601.
31. Neary MP, Cort S, Bayliss MS, Ware JE Jr. Sustained virologic response is associated with improved health-related quality of life in relapsed chronic hepatitis C patients. *Semin Liver Dis* 1999;(19 Suppl 1):77-85.
 32. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584-93.
 33. Furihata T, Matsumoto S, Fu Z, et al. Different interaction profiles of direct-acting anti-hepatitis C virus agents with human organic anion transporting polypeptides. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58:4555–64.
 34. Feld JJ, Nanda S, Huang Y et al. Hepatic gene expression during treatment with peginterferon and ribavirin: Identifying molecular pathways for treatment response. *Hepatology* 2007; 46:1548-63.
 35. Poynard T, McHutchison J, Davis GL, et al. Impact of interferon alfa-2b and Ribavirin on progression of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2000;32:1131-7.
 36. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
 37. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
 38. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014-24
 39. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014-24
 40. Lawitz E, Poordad F, Brainard DM, et al. Sofosbuvir with peginterferon-ribavirin for 12 weeks in previously treated patients with hepatitis C genotype 2 or 3 and cirrhosis. *Hepatology* 2014 [Epub ahead of print].
 41. Lawitz, E. and E.J. Gane, Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*, 2013. 369(7): p. 678-9
 42. Simeprevir (Olysio) for chronic hepatitis C. *Med Lett Drugs Ther*, 2014. 56(1433): p. 1-3.

43. Lawitz E, Sulkowski MS, Ghalib R, et al. Simeprevir plus sofosbuvir, with or without ribavirin, to treat chronic infection with hepatitis C virus genotype 1 in non-responders to pegylated interferon and ribavirin and treatment-naïve patients: The COSMOS randomised study. *Lancet* 2014;384:1756-65.
44. Wang C, Jia L, O'Boyle DR 2nd, et al. Comparison of daclatasvir resistance barriers on NS5A from hepatitis C virus genotypes 1 to 6: implications for cross-genotype activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58:5155-63.
45. Pelosi LA, Voss S, Liu M. Effect on hepatitis C virus replication of combinations of direct-acting antivirals, including NS5A inhibitor daclatasvir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:5230-9.
46. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014;370:1879-88
47. Chayama, K., et al., Randomized trial of interferon- and ribavirin-free ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in treatment-experienced hepatitis C virus-infected patients. *Hepatology*, 2015. 61(5): p. 1523-32
48. Lawitz, E., et al., Efficacy and Safety of Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir in an Open-label Study of Patients With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus, With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology*, 2015.
49. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology* 1994;20:15-20.
50. Hellard M, Rolls DA, Sacks-Davis R, et al. The impact of injecting networks on hepatitis C transmission and treatment in people who inject drugs. *Hepatology* 2014;60:1861-70.
51. Neary MP, Cort S, Bayliss MS, Ware JE Jr. Sustained virologic response is associated with improved health-related quality of life in relapsed chronic hepatitis C patients. *Semin Liver Dis* 1999;(19 Suppl 1):77-85.
52. Van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012;308:2584-93.
53. Cacoub P, Ratzu V, Myers RP, et al. Impact of treatment on extra hepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2002;36:812-8.
54. Messori A, Trippoli S. La farmacoeconomia come disciplina scientifica: panoramica delle principali metodologie ed esempi. *Giornale di Farmacoeconomia*

- 1998; 2: 176-89.
55. Child CG, Turcotte JG, in Major Probl Clin Surg, vol 1, pag.1-85, 1964; Pugh RN et al., Brit J. Surg, 60, 646-649, 1973
 56. Giné p et al, Hepatology, 7, 122-128, 1987; Realdi G et al., J Hepatol, 21, 656-666, 1994).
 57. Comunicato Gilead Sciences del 14/05/2015.
 58. Comunicato Gilead Sciences del 05/12/2014.
 59. Comunicato Abbvie del 05/06/2015.
 60. Comunicato Abbvie del 07/01/2016.
 61. Comunicato Janssen del 10/06/2015.
 62. GU 26 giugno 2015.
 63. Comunicato Bristol-Myers Squibb Pharma del 05/05/2015.
 64. Comunicato Bristol-Myers Squibb Pharma del 24/06/2015.
 65. Associazione Italiana Studio Fegato (AISF) - Documento di indirizzo per l'uso razionale di antivirali diretti di seconda generazione nelle categorie di pazienti affetti da epatite C cronica ammesse alla rimborsabilità in Italia, Maggio 2015. <https://www.webaisf.org>.
 66. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C, 2015.
 67. Hassanein T et al., J Hepatol., 60, Suppl 1, S472, 2014.

SITIGRAFIA

1. <https://gi.jhsps.org>
2. <http://www.pubmed.it>
3. <http://www.wikipedia.org>
4. <http://www.epatitec.info>
5. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/>
6. <http://www.nuovifarmaciepatite.it/>
7. <http://www.torrinomedica.it/>
8. <http://www.ema.europa.eu/>
9. <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/treatment/drugs>
10. <http://www.mdpi.com>
11. <http://www.gazzettaufficiale.it>
12. <http://www.regione.toscana.it/documents/>